B. C. U.
III 460532

OVIDIU MAIOR

METODE DE PROTEJARE ŞI DEPROTEJARE A GRUPELOR FUNCŢIONALE

EDITURA UNIVERSITĂŢII BUCUREŞTI
1995

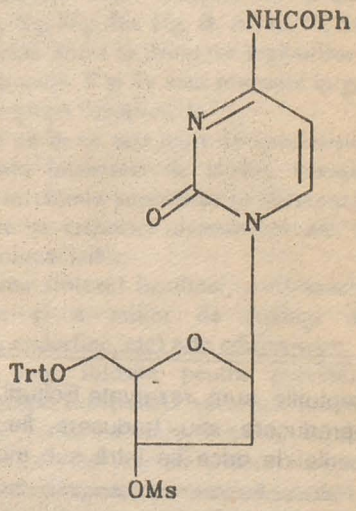
BIBLIOTECA CENTRALĂ
UNIVERSITARĂ
București
Cota II 460 532
Inventar 793563

https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

OVIDIU MAIOR

b.101680

METODE DE PROTEJARE ȘI DEPROTEJARE A GRUPELOR FUNCȚIONALE



EDITURA UNIVERSITĂȚII BUCUREȘTI
1995

https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

Biblioteca Centrală Universitară
BUCUREŞTI
Cota III 460532
Inventar 793563

Referenţi ştiinţifici : Prof. dr. *ADALGIZA CIOBANU*
Prof. dr. *DINU ZĂVOIANU*

Toate drepturile sunt rezervate Editurii Universităţii Bucureşti. Orice reproducere sau traducere, fie şi parţială, precum şi contrafacerile de orice tip intră sub incidenţa Codului Penal.

ISBN – 973 – 9160 – 84 – 0

https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

În ultimele decade, interesul cercetătorilor pentru grupele protectoare, mai ales când se pune problema sintezei unor molecule complexe, este evident.

Dacă în anul 1944 existau aproximativ 70 de referinţe bibliografice dedicate acestei probleme, în anul 1965 ajungeau la 600, iar în anul 1973 erau aproximativ 1600 de referinţe, cu tendinţă mare de creştere în anii următori.

În privinţa grupelor protectoare propuse,

-între anii 1928 - 1938 erau cunoscute aproximativ	20
1938 - 1948	25
1948 - 1958	100
1958 - 1968	200
1968 - 1978	420.

Menţionăm faptul că în anul 1969 are loc primul simpozion "Grupe protectoare în chimia organică", organizat de Departamentul de chimicale fine a Societăţii de Chimie Industrială.

Aproximativ 25 elemente sunt utilizate în proiectarea grupelor protectoare : H, Li, Na, Cu, Ag, Mg, Ba, Hg, B, Al, C, Si, Sn, N, P, O, S, Cl, Br, I, Fe, Co, Pt, care participă direct la formarea legăturilor cu unul sau mai mulţi atomi din grupa funcţională. F şi Cr sunt prezente în grupa protectoare, dar nu sunt ataşate direct de grupa funcţională.

În prezent, echipe din ce în ce mai mari de specialişti se preocupă de dezvoltarea acestui domeniu interesant de studiu. Menţionăm faptul că progresele uriaşe realizate în chimia peptidelor se datorează, în mare parte, noilor metode de protejare şi respectiv deprotejare ale diverselor grupe funcţionale din molecula aminoacizilor.

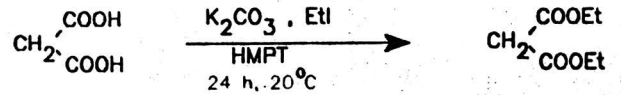
În acest sens, realizarea sintezei insulinei, a ribonucleazei de bovine (M= 13700 D), precum şi a miilor de analogi de neuropeptide (gonadoliberine, encefaline, endorfine, etc) este edificatoare.

Grupele protectoare sunt folosite pentru prevenirea sau pentru modificarea reacţiei la o grupă funcţională specifică în timpul secvenţelor unei sinteze. În acest fel se realizează selectivitatea, inexistentă înainte de protejare. Această selectivitate este crucială pentru sintezele organice, iar folosirea grupelor protectoare se impune, constituind totodată un artificiu care îi serveşte cercetătorului la atingerea scopului, respectiv la sintetizarea moleculei ţintă.

Utilizarea elegantă a grupelor protectoare în sinteza peptidelor reprezintă pentru mulţi apoteoza mijloacelor sintetice, însă în ultimii ani s-au realizat alte procedee de sinteză mai blânde, mai eficiente, ceea ce a condus la diversificarea multor căi din chimia grupelor protectoare, obţinându-se succese remarcabile în sinteza multor compuşi naturali.

https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

De exemplu, esteri sau amide se pot îndepărta prin metode nehidrolitice, (oxidare, fotoliză, hidrogenoliză). S-au realizat esterificări în condiţii blânde:



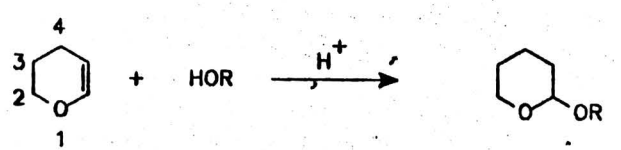
Scopul acestui curs este de a informa studenţii asupra numeroaselor metode şi reactivi utilizabili pentru protejarea, respectiv deprotejarea funcţiunilor organice, şi de a-i ajuta să aleagă grupa protectoare cea mai potrivită într-o secvenţă de reacţii necesară pentru sinteza compuşilor naturali, în general, şi a moleculelor de interes biochimic în special.

În această ordine de idei, extinderea capitolelor referitoare la protejarea grupelor -NH_2 şi -COOH este semnificativă, dat fiind importanţa cunoaşterii lor în tactica, respectiv strategia asamblării moleculelor unor peptide naturale şi ale analogilor acestora.

Pentru ca o reacţie chimică să fie condusă selectiv într-un anumit loc reactiv dintr-un compus organic multifuncţional, este evident faptul că celelalte puncte reactive trebuiesc temporar blocate. Pentru a realiza acest deziderat, grupa protectoare trebuie să îndeplinească anumite cerinţe:

- reactivul pentru introducere să fie uşor accesibil, stabil şi netoxic;
- să reacţioneze selectiv şi cu randament cât mai mare, astfel încât să ducă la un substrat protejat stabil faţă de alţi reactivi necesari în secvenţa sau secvenţele viitoare ale sintezei;
- să poată fi îndepărtat selectiv şi cantitativ de reactivii obişnuiţi, preferabil netoxici, care să nu altereze grupa funcţională regenerată;
- să formeze un derivat cristalin (dacă se poate fără a genera un nou centru chiral), care să poată fi separat uşor de produşii secundari asociaţi, o dată cu formarea sau scindarea grupei protectoare.

De exemplu, pentru protejarea funcţiunii -OH din steroide, nucleotide, gliceride şi alţi compuşi conţinând această grupă, se utilizează frecvent 2,3-dihidro-4H-piranul, formându-se tetrahidropiranileterii corespunzători:

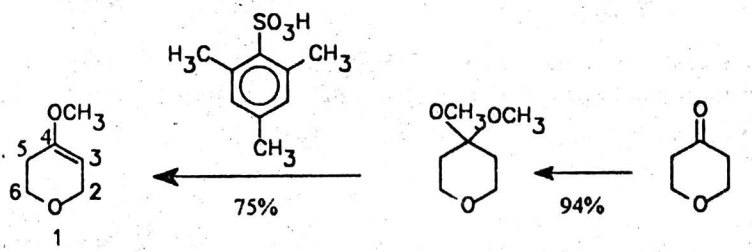


Tetrahidropiranilarea decurge uşor şi cantitativ la temperatura camerei sau la temperaturi mai scăzute. Compuşii obţinuţi sunt stabili faţă de baze tari, reactivi Grignard, $LiAlH_4$, agenţi alchilanţi sau acilanţi, dar se hidrolizează uşor în condiţii blânde în cataliză acidă (de exemplu 0,01N sau 0,1N HCl).

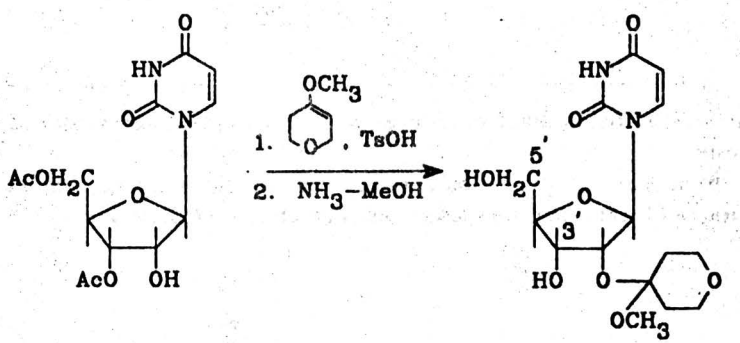
https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

Un dezavantaj îl constituie faptul că, atunci când grupa tetrahidropiranil este folosită să protejăm alcooli optic activi, se obţin amestecuri de diastereoizomeri, ceea ce duce la dificultăţi în izolare şi implicit la scăderea randamentului.

În cazul bistetrahidropiranilor se poate obţine un amestec de 4 diastereoizomeri - iată de ce s-a depus un considerabil efort să se rezolve această dificilă problemă. Cercetările au dus la introducerea sistemului cetalic derivat de la tetrahidro-4H-piran-4-onă ca grupă protectoare, reactivul ales fiind 4-metoxi-5,6 dihidro-2H-piranul.



Reactivul este larg utilizat în chimia nucleozidelor:



Sinteza oligomerilor necesită legături 3'-5' internucleotidice, deci se impune protejarea poziţiei 2' a ribonucleozidelor.

Utilizarea tehnicii de protejare a funcţiunilor organice implică trei etape:

- reacţia de blocare a funcţiunii;
- efectuarea transformărilor produsului protejat;
- îndepărtarea (deprotejarea) grupei protectoare.

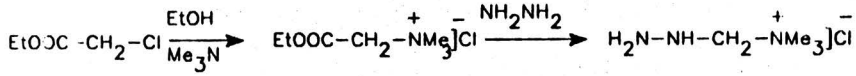
Efortul depus de-a lungul timpului pentru găsirea unor noi agenţi de protejare sau metode de deprotejare a grupelor funcţionale s-a repercutat favorabil în progresul chimiei compuşilor organici naturali şi de sinteză, multe achiziţii din acest domeniu fiind aplicate şi în industrie.

https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

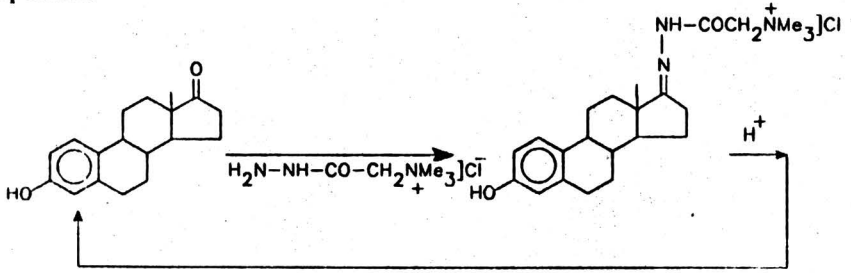
Pentru exemplificare, amintim câteva din obiectivele urmărite şi realizările obţinute în acest sens:

- Separarea în scop preparativ sau analitic, dintr-un anumit amestec complex, a unor componente

Amintim reactivul T Girard-Săndulescu, folosit mai demult pentru extragerea estronei din urină, sau la fracţionarea steroidelor din suprarenală (hidroliza acidă, cu acizi slabi sau tari permite punerea treptată în libertate a diferiţi hormoni steroizi):

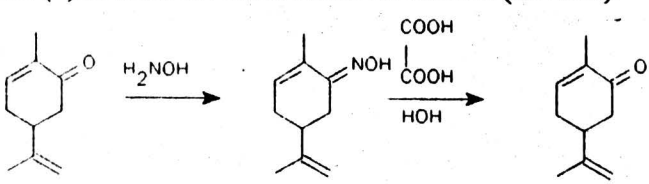


Introducerea unor grupe funcţionale în grupa protectoare poate îmbunătăţi solubilizarea (de ex. în apă, în exemplul următor) uşurând separarea:



Reactivul a fost utilizat cu succes şi la separarea unor cetone din uleiuri volatile.

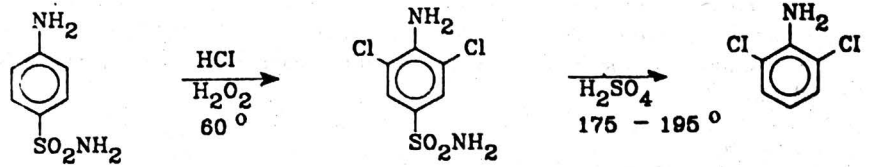
În acelaşi scop se poate utiliza uneori şi oximarea, de exemplu la separarea (+)carvonei din uleiul volatil de chimion (ol. carvi):



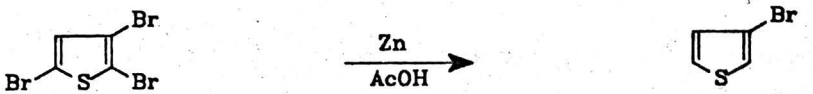
- Introducerea unor substituenţi în nucleul aromatic sau heteroaromatic, greu sau imposibil de realizat fără ajutorul grupelor protectoare

De exemplu, obţinerea 2,6 dicloranilinei (materie primă în sinteza unor coloranţi, medicamente, antidăunători şi reactivi de cuplare în sinteza peptidelor) are loc prin blocarea poziţiei para din anilină cu grupa sulfonamido:

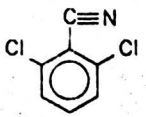
https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro



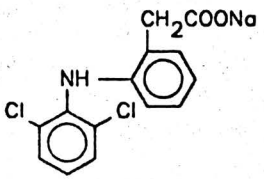
Pentru a introduce substituenți în poziția 3 în tiofen, pozițiile 2 și 5, mai reactive, trebuie blocate, apoi atomii de halogen din pozițiile 2 și 5 pot fi selectiv îndepărtați, în prezența halogenului din poziția 3:



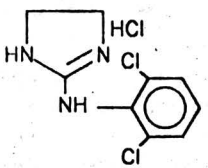
2,6-Dicloranilina servește ca materie primă în industrie, pentru obținerea unor produși importanți, ca de exemplu:



Ierbicid de sol sau foliar (ierbicidarea canalelor de irigații,culturi de pomi).



Voltaren- antiinflamator, analgezic, antipiretic(doza zilnică 70-150 mg/zi).



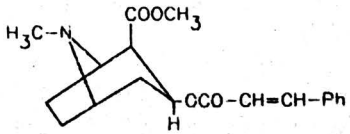
Clonidina-hipotensiv eficace (0,2-0,3 mg/zi)

- Mărirea randamentului într-un produs mai util din punct de vedere farmaceutic, care se găsește în amestec cu alți compuși naturali înruditi

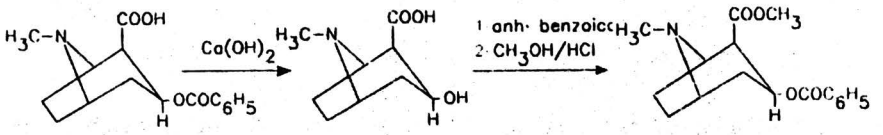
Astfel, în frunzele de Erythroxylon coca, alături de cocaină (care reprezintă între 25-80% din totalul alcaloidic), se găsesc cinamilcocaina, truxinele, benzoilecgonina și metilecgonina.

https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

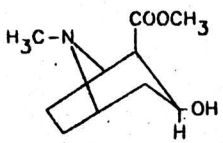
Acești esteri ai (-)ecgoninei se hidrolizează. Ecgonina astfel obținută se benzoilează, apoi se esterifică cu metanol, obținându-se cocaina de semisinteză, evident într-o cantitate mai mare decât se găseau inițial în plantă:



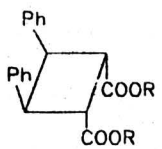
cinamil cocaina



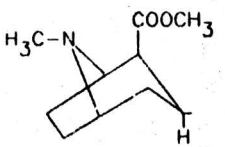
benzoil ecgonina (-) ecgonina cocaina



metil ecgonina



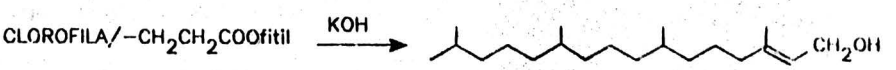
homoizococamina

R= 

- **Valorificarea unor subproduse rezultate într-un proces tehnologic care prelucrează compuși naturali**

*Frunzele de mentă rezultate în urma antrenării cu vapori de apă a acestora, în vederea obținerii uleiului volatil, pot fi prelucrate în continuare pentru separarea fitolului. Se face hidroliza alcalină a clorofilei, apoi se separă fitolul, diterpenoidă utilizată ca materie primă pentru sinteza vitaminelor K sau E și a analogilor acestora.

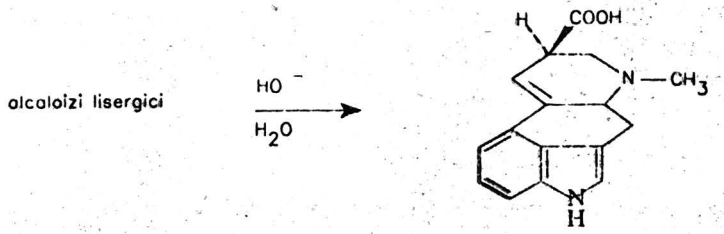
În acest exemplu natura ne furnizează fitolul gata protejat sub formă de ester:



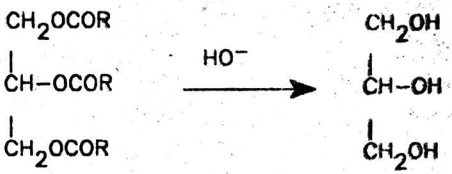
Desigur, fitolul se poate obține din toate produsele conținând clorofilă (ex. lucerna).

https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

*Tot o astfel de valorificare poate fi considerată obținerea unor steroli din lanolină sau din uleiul de Tall, sau a acidului lisergic din amestecul de alcaloizi din ergot:



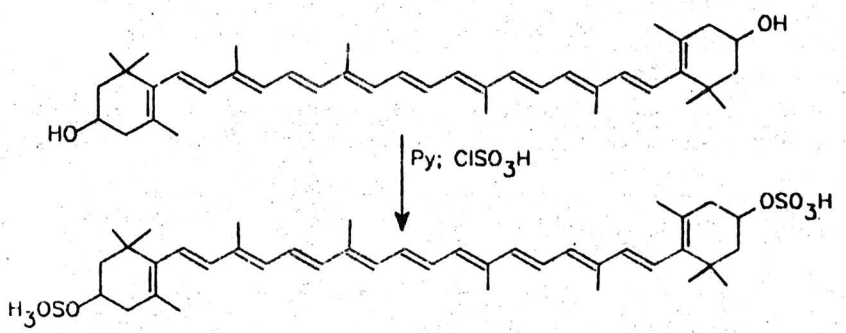
*Obținerea glicerinei din leșia de la fabricarea săpunurilor:



*Valorificarea sângelui de la abatoare în vederea preparării histidinei: 1 litru sânge (170 g proteină) hidrolizat cu HCl, 18-20h; +$HgCl_2$ in mediu alcalin formează un complex His cu mercur, care după scindare cu H_2S rezultă 85 g produs brut; 75-80 g His.HCl p.t. 251-251°C.

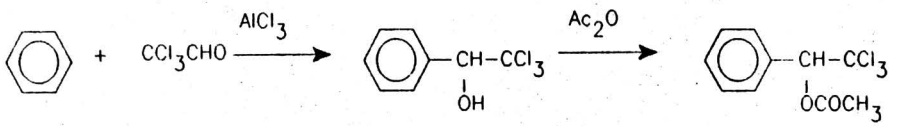
- Modificarea mai mult sau mai puțin accentuată a structurii unor compuși naturali sau de sinteză, de exemplu prin îndepărtarea unor funcțiuni reactive, sau protejarea altora în scopul îmbunătățirii unor proprietăți fizice sau biologice în vederea obținerii unor substanțe utile, ca medicamente, reactivi analitici, antidăunători etc.

* De exemplu, prin tratarea zeaxantinei (insolubilă în apă) cu acid clorsulfonic în prezență de piridină se obține disulfonatul corespunzător, utilizat ca și colorant alimentar:

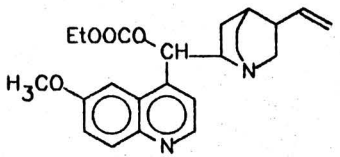


https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

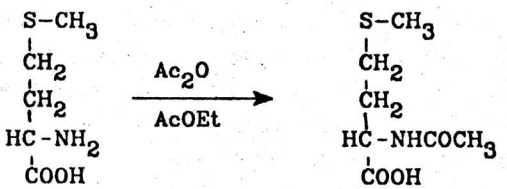
*Prin acetilarea feniltriclormetilcarbinolului, cu miros slab şi impropriu pentru utilizare ca substanţă odorantă, se obţine acetatul respectiv, substanţă cu miros caracteristic asemănător trandafirului, folosit ca fixativ în industria materiilor odorante:

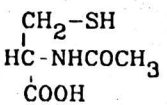


*Prin tratarea chininei cu clorocarbonat de etil se obţine Euchinina (etilcarbonat de chinină), antimalaric fără gust amar (mai bine tolerat de copii):



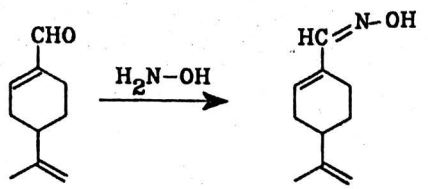
*Prin acetilarea metioninei se obţine acetilmetionina, având soluţiile mai stabile şi fiind mai activă decit metionina în tratamentul diferitelor afecţiuni hepatice (coma hepatică, ciroza, hepatita epidemică, intoxicaţii cu substanţe hepatotoxice etc):





agent mucolitic

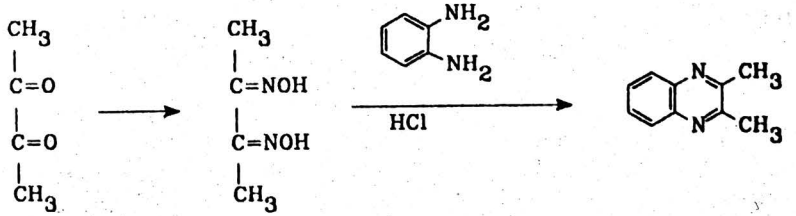
*Perilaldehida izolată din ol. Perilla nankinensis este de aprox. 12 ori mai dulce decit zaharoza. Aldoxima ei este de aprox. 2000 ori mai dulce.



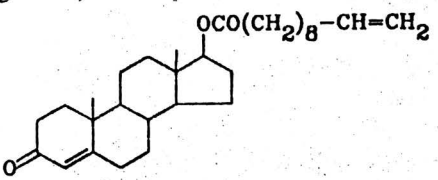
ald.perilică perilartina

https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

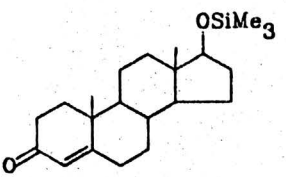
* Dioxima butan-2,3-dionei este un produs mai stabil decât dicetona. Prin deoximare "in situ" (în mediu acid şi în prezenţa ortofenilendiaminei) poate fi trecută în alţi compuşi:



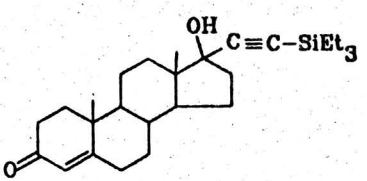
*Prin esterificarea hidroxilului (din poz. 17, în cazul testosteronei) cu acid undecilenic se obţin "medicamente retard" (creşte timpul de înjumătăţire din organism):



Sililarea cu trimetilclorsilan are efect asemănător:



Silandrona

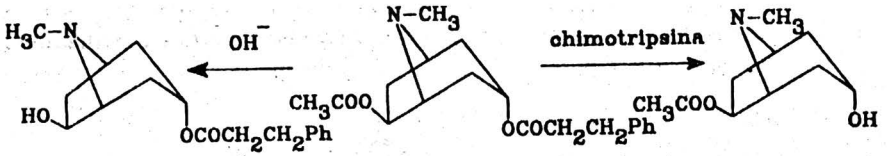


Creşte de 6 ori potenţa ca antifertilizant (scade estrogenitatea de 3 ori).

- Folosirea grupelor protectoare enzim-specifice adaugă o nouă dimensiune controlului în sinteza organică, sau în studiul reacţiilor enzimatice

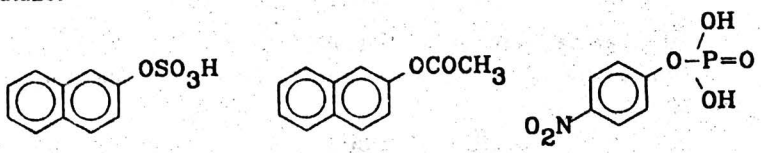
De exemplu, grupele hidroxilice protejate, ale diesterului tropanic **Z** au reacţionabilitate diferită: 6-α-esterul este mai sensibil la hidroliza bazică şi dă produsul **A**, când este tratat cu un echivalent de hidroxid, pe când chimotripsina atacă numai 3-β-esterul formând exclusiv substanţa **B**:

https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro



A Z B

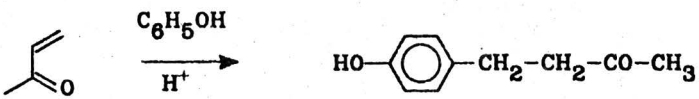
Diferiţi esteri carboxilici, sulfonici sau fosforici, pot fi utilizaţi la dozarea sau studiul specificităţii unor carboxihidrolaze, sulfataze sau fosfataze:



Daca substratul pe care este grefată grupa protectoare este colorat, dozarea se poate face în spectrul vizibil.

-. Studiul relaţiei între structura chimică şi reactivitatea, respectiv acţiunea biologică a moleculelor, protejate corespunzător, constituie o temă preferată a multor cercetători

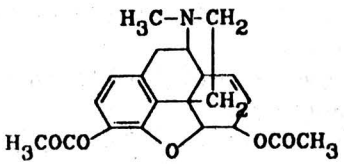
Dacă urmărim protejarea hidroxilului din molecula "cetonei zmeură", respectiv a 4-[p-hidroxifenil]-butanonei-2, prin acetilare, constatăm că mirosul se menţine, în timp ce gustul diminuează puţin, ceea ce permite utilizarea acestui derivat în industria alimentară cu compoziţii cu aromă de zmeură. În acelaşi timp, capacitatea de a atrage musculiţa Daucus curcubitae se dublează (deci se poate folosi ca feromon). Metilarea hidroxilului influenţează mai puţin aroma, dar diminuează mult acţiunea feromonală.



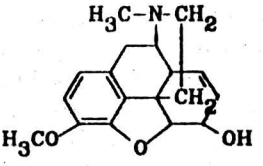
	miros	gust	nr. musculiţe capturate
HO-	++	+++	8000
CH_3COO-	++	++	16000
CH_3O-	++	++	700
H_5C_2O-	+	+	-
$H_{11}C_5O$	-	-	-

Menţionăm, de asemenea, intensificarea farmacodependenţei prin trecere de la morfină la heroină şi diminuarea acesteia în cazul codeinei.

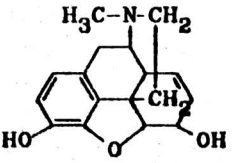
https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro



heroina



codeina

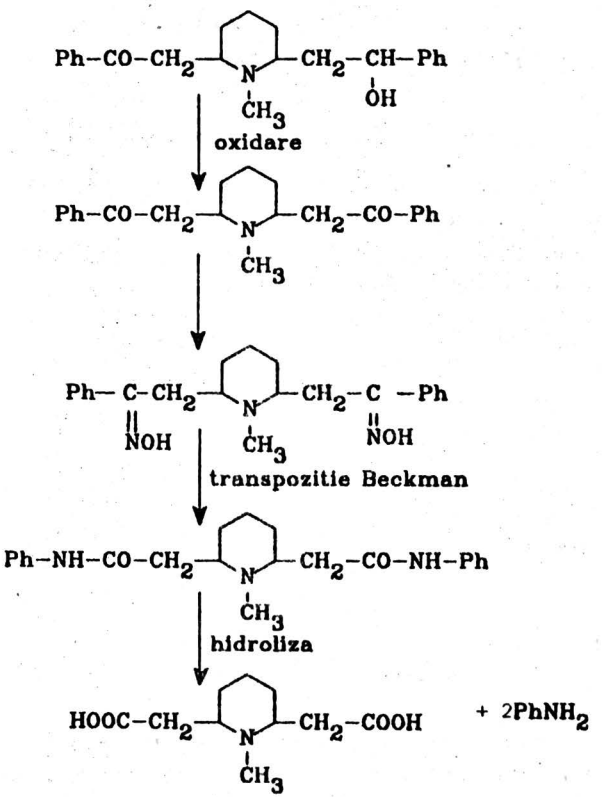


morfina

- Determinarea structurii compuşilor naturali sau de sinteză

După cum am mai menţionat, una dintre cele mai importante utilizări ale grupelor protectoare este în sinteza organică şi, bineînţeles, la determinarea structurii moleculei ţintă (izolată din natură sau obţinută prin sinteză).

Sinteza acidului lobelinic din lobelină este următoarea:



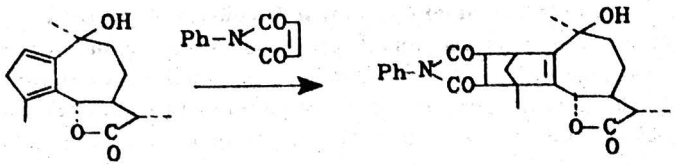
acid lobelinic

https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

- **Folosirea reacţiilor "in situ" pentru elucidarea structurii compuşilor naturali prin spectroscopie RMN**

Reacţiile in situ se referă la posibilitatea efectuării reacţiilor chimice direct în celulele de măsurare a instrumentelor spectrale:

- reacţii de protonare a compuşilor conţinând azot, cu CF_3COOH;
- reacţii de adiţie a CCl_3CONCO pentru alcooli, fenoli;
- reacţii de cuplare complexare cu reactivi de deplasare (lantanide);
- adiţii Diels-Alder la cis diene.



artabsina

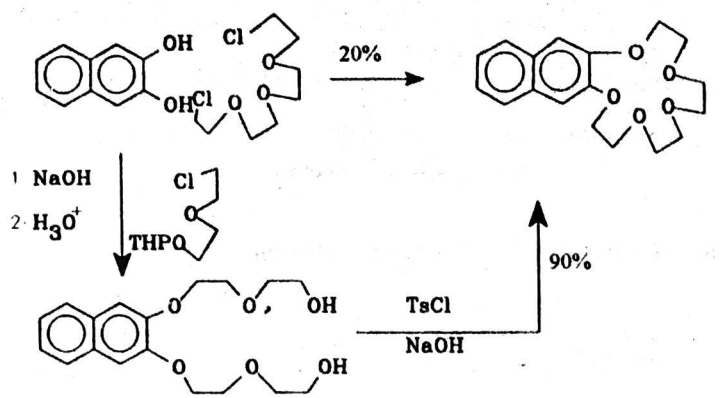
endo şi exo aducţi

Acilarea grupei -OH "in situ" cu CCl_3CONCO se face în CDCl3, DMSO, DMF:

$$R-OH + CCl_3CONCO \longrightarrow R-OCONH-COCCl_3$$

După măsurarea spectrului substanţei, se adaugă puţin TAI la temperatura camerei şi se măsoară din nou ($\delta>8$).

La sinteza compusului 2,3-nafto-15-coroana-5, prin utilizarea grupelor protectoare se ridică randamentul de la 20% la 90%:



Molecule receptoare care leagă selectiv "oaspeţii încărcaţi" (charged guests) pot păstra informaţia chimică. Traducerea acestei informaţii în semnale electronice leagă domeniile chimiei de cele ale electronicii (tranzistori cu efect de câmp ion selectiv).

Credem că exemplele date au reliefat importanţa cunoaşterii metodelor de preparare a reactivilor şi utilizarea lor pentru introducerea celor mai adecvate grupe protectoare în etapa cerută de planul sintetic pentru obţinerea moleculei ţintă, cu maximum de randament şi puritate.

https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

METODE DE PROTEJARE A FUNCȚIUNII AMINO

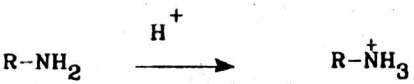
Aminele primare și secundare sunt foarte sensibile față de agenții oxidanți sau la reacții de substituție interesând legătura N-H, astfel că pentru a menține intactă grupa amino în timp ce operăm asupra altei părți a moleculei este, de obicei, necesar să protejăm această funcțiune organică.

În prezent dispunem de o gamă largă de agenți de protejare și, în funcție de structura moleculei respective, avem posibilitatea de a alege reactivul adecvat.

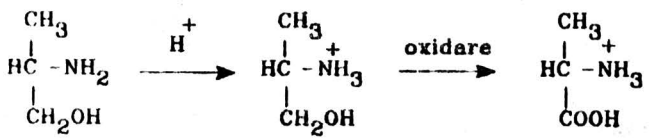
Evident, cele mai multe eforturi, și totodată realizări, au fost făcute în chimia peptidelor, dar și în alte domenii ale chimiei organice preparative sau ale biochimiei.

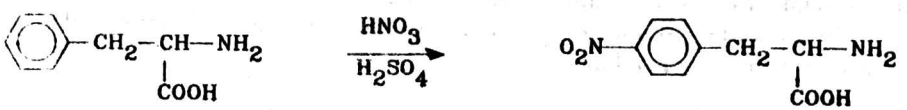
PROTONAREA

Teoretic, prin blocarea perechii de electroni neparticipanți de la atomul de azot al grupei amino, prin protonare, se previn reacțiile de substituție, realizându-se astfel cea mai simplă metodă de protecție:



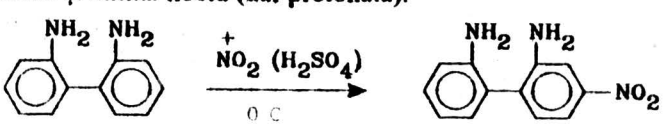
De exemplu, 2-amino-1-propanolul, după transformare în sulfatul corespunzător, poate fi oxidat cu $KMnO_4$ în aminoacidul respectiv (dar cu randament mai slab decât la produsul protejat prin acilare):





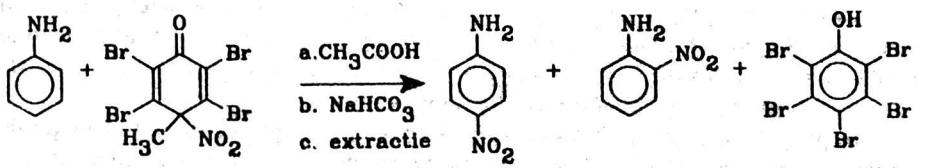
În cazul aminelor aromatice, protonarea contracarează activarea nucleului aromatic de către grupa $-NH_2$, dar în unele cazuri alterează locul substituției (orientând în meta în loc de orto, para).

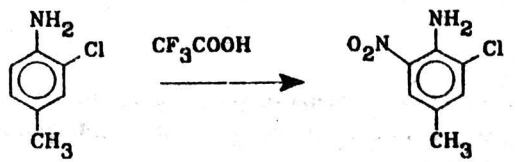
De obicei se acilează amina înainte de nitrare, însă lucrând la 8°C (temperatura ridicată favorizează oxidarea) în acid sulfuric concentrat se poate nitra uneori și amina liberă (dar protonată).

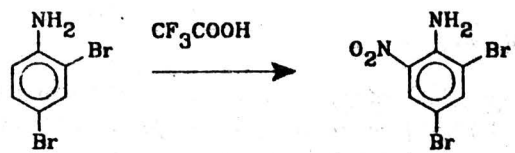


https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

Recent (1989), cu ajutorul 2,3,5,6-tetrabromo-4-metil-4-nitro-2,5-ciclohexadienonei, care acționează ca un transportor de $^{\oplus}NO_2$ specie, se pot nitra multe amine aromatice în condiții blânde (temp. camerei):



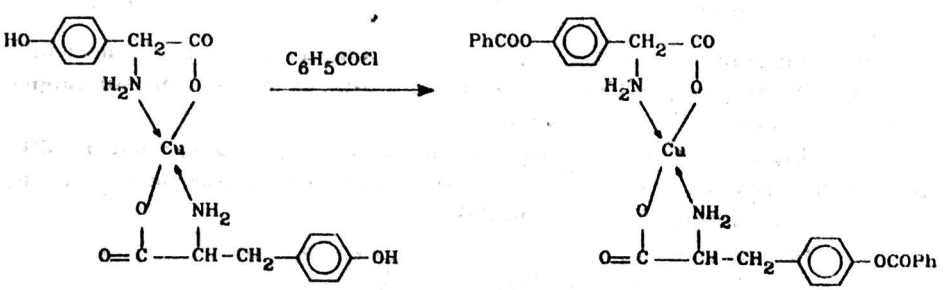




CHELATAREA

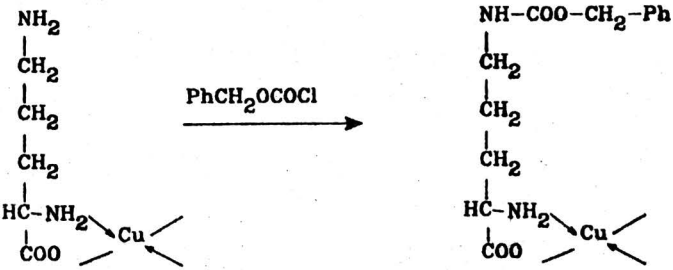
Perechea de electroni neparticipanți de la atomul de azot se poate bloca prin formare de chelați, în acest fel obținându-se complecși stabili cu metalele tranziționale. Metoda este utilizată în chimia aminoacizilor.

De exemplu, complexul de cupru al tirozinei poate fi O-benzoilat, prin aceasta se evită N-benzoilarea:



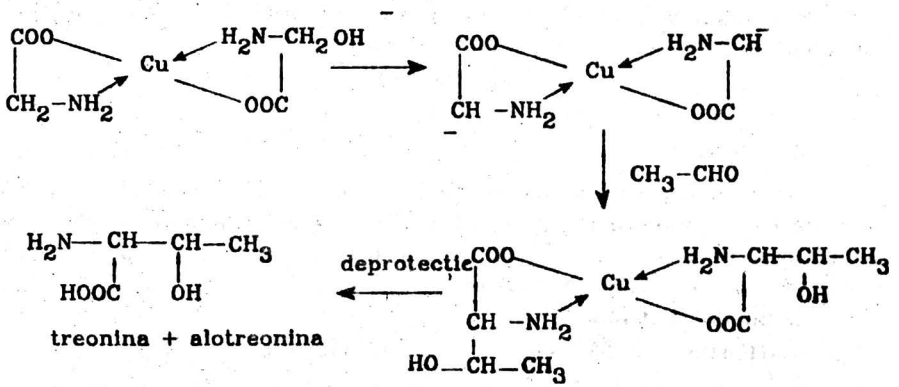
https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

Se poate face N-acilarea, respectiv protejarea selectivă a diaminoacizilor prin intermediul complexului de cupru:

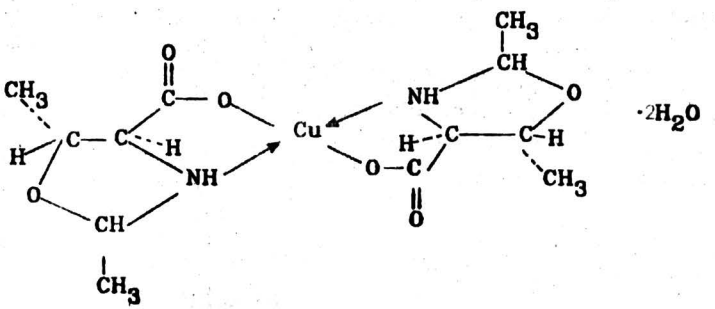


Complexul de cupru al glicinei poate fi utilizat şi pentru sinteza β-hidroxi-α-aminoacizilor. În mediu alcalin, carbanionul complexului poate să reacţioneze cu aldehide aromatice şi alifatice.

Metoda a fost explorată la sinteza treoninei din glicină:

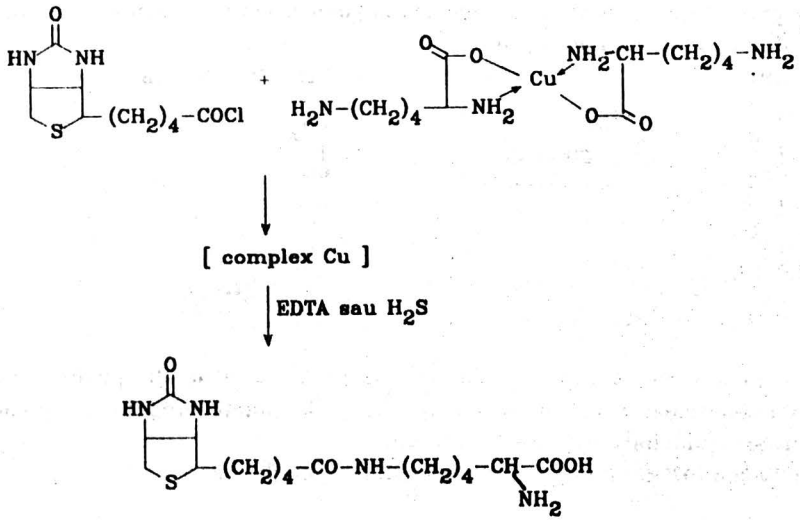


Formularea bisoxazolidinică pentru complexul de cupru al treoninei:



Complexul de Cu(II) al lizinei, unde doar grupa ε-amino este disponibilă pentru acilare, a fost utilizat într-o sinteză pentru dovedirea structurii biocitinei (ε-N-biotinil-lizina) extrasă din drojdii (după o autoliză controlată a acestora).

https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro



Prin hidroliza chimică sau enzimatică cu peptidaze (biotinidaze), biocitina eliberează biotina şi L-Lys.

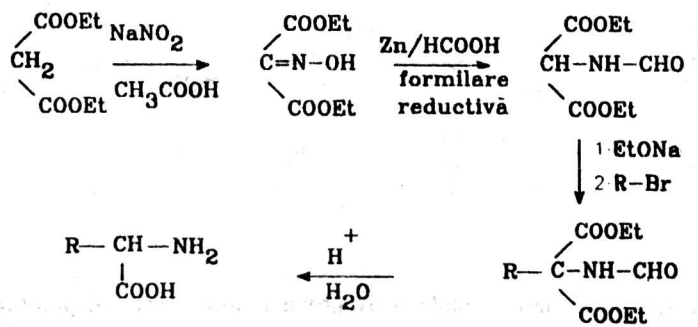
ACILAREA

Monoacilarea unei amine primare, ducând la o amidă substituită, este o metodă convenabilă şi larg utilizată pentru protejarea grupei amino, împotriva oxidării, alchilării etc, iar o protejare şi mai bună este obţinută prin formarea de diacil derivaţi ciclici (ex. prin ftaloilare).

Stabilitatea acilaminelor creşte in ordinea:

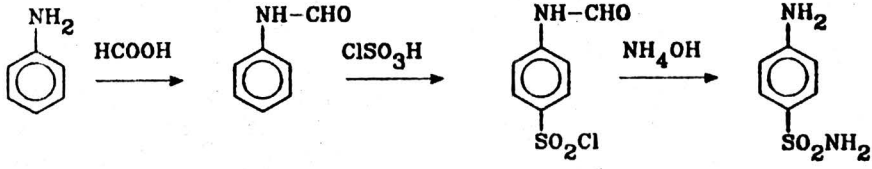
R-NHCHO < R-NHCOCH$_3$ < R-NHCOC$_6$H$_5$

O metodă generală importantă pentru sinteza aminoacizilor este condensarea esterului formamidomalonic cu un derivat halogenat, urmată de hidroliza produşilor de reacţie:



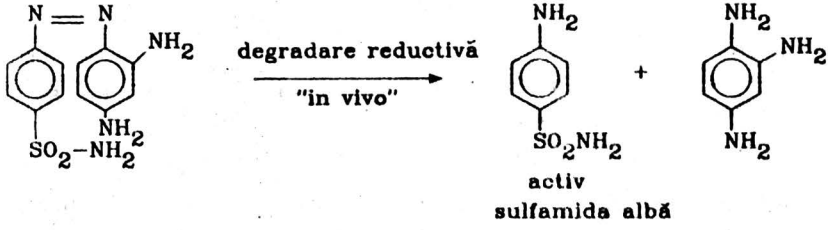
https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

În seria aromatică protejarea aminelor prin formilare a fost utilizată pentru a obține protecție în reacțiile de nitrare și la sinteza sulfanilamidei:



În decada 1930-1940 chimioterapia antibacteriană cunoaște o dezvoltare rapidă datorită descoperirii sulfamidelor.

G. Domagk (1935) demonstrează că animalele infectate cu doze letale de streptococ hemolitic supraviețuiau la tratare cu 2,4-diamino-4'-sulfanil-azobenzen (prontozil roșu):



activ

sulfamida albă

Prontozilul este activ "in vivo" și inactiv "in vitro", deci acțiunea bacteriostatică se datorează p-aminobenzensulfonamidei.

Prontozilul roșu este un exemplu de "promedicament" - un compus care pentru a fi eficient necesită o activare metabolică.

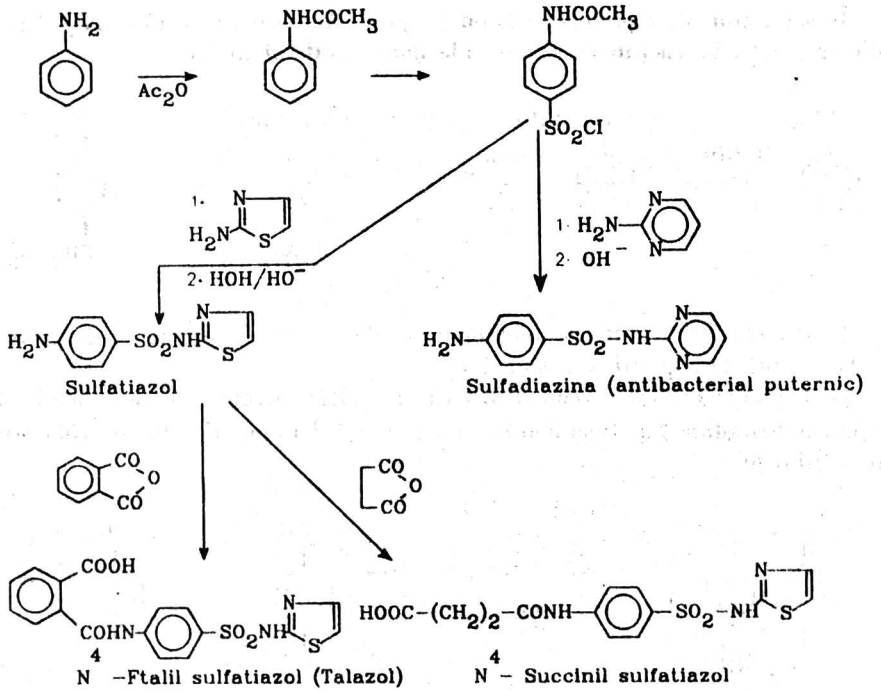
Descoperirea prontozilului și apoi a sulfanilamidei a constituit, la vremea lor, punctul de plecare a sulfamidoterapiei, care s-a dezvoltat paralel cu sinteza sutelor și miilor de sulfamide, mai multe dintre acestea utilizîndu-se și astăzi în clinica umană sau veterinară.

Maladiile provocate de streptococ (erizipel, faringite și amigdalite streptococice, septicemii, etc) constituie indicații majore pentru sulfamidoterapie.

Intermediarul cheie în sinteza sulfamidelor este p-acetilaminobenzen sulfoclorura obținută din acetanilidă (deci protejarea grupei amino prin acetilare).

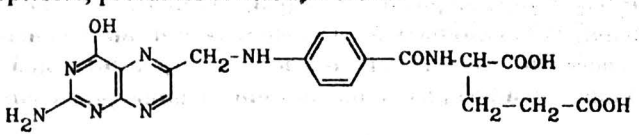
17 BIBLIOTECA CENTRALĂ UNIVERSITARĂ BUCUREȘTI

https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro



Talazolul este folosit în infecţii intestinale (dizenterie bacilară, colită ulceroasă) datorită faptului că absobţia prin peretele intestinal este redusă, realizându-se astfel concentraţii locale mari. În intestin se produce o hidroliză, prin care ia naştere sulfamida respectivă (sulfatiazolul), deci activare "in vivo" prin deacilare.

Spectrul antimicrobian al sulfamidelor este larg, incluzind bacterii gram pozitive şi gram negative, actinomicete şi unele protozoare. Efectul antimicrobian se datoreşte asemănării structurale cu acidul p-aminobenzoic, pe care îl antagonizează competitiv. Consecutiv este blocată dihidropteroat sintetaza, enzima care intervine în incorporarea acidului p-aminobenzoic în acidul dihidropteroic, precursor al acidului folic.



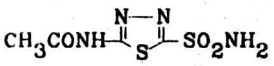
acid folic

Acidul p-aminobenzoic, purinele şi timidina împiedică acţiunea bacteriostatică a sulfamidelor. Deci bacteriile care trebuie să-şi sintetizeze singure acid p-aminobenzoic vor fi sensibile faţă de sulfamide, dar pentru unii enterococi şi animale superioare, pentru care acidul folic şi derivaţii săi sunt de natură exogenă, toxicitatea sulfamidelor este diferită - respectiv neînsemnată.

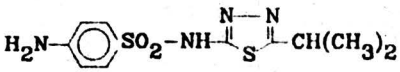
https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

Acest fapt este un exemplu de toxicitate selectivă, deoarece are loc inhibarea creşterii unui organism străin (de ex. stafilococul) fără să afecteze gazda (omul), deci sulfamidele se pot încadra în categoria inhibitorilor enzimatici ideali.

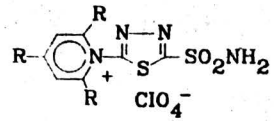
În afară de acţiunea antimicrobiană, la unele sulfamide se constată şi alte acţiuni biologice. 5-Acetilamino-1,3,4-tiadiazol-2-sulfonamida (Acetazolamida) este un puternic inhibitor al anhidrazei carbonice (de 330 ori mai puternic decât sulfanilamida) şi are acţiune diuretică şi de diminuare a secreţiei gastrice. Este folosită în edeme (cardiace, cirotice, medicamentoase) şi la tratamentul ulcerului şi glaucomului:



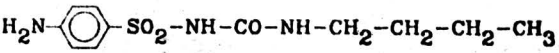
efect diuretic



efect hipoglicemiant

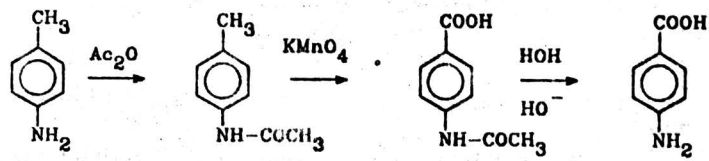


inhibitori de anhidraza carbonica

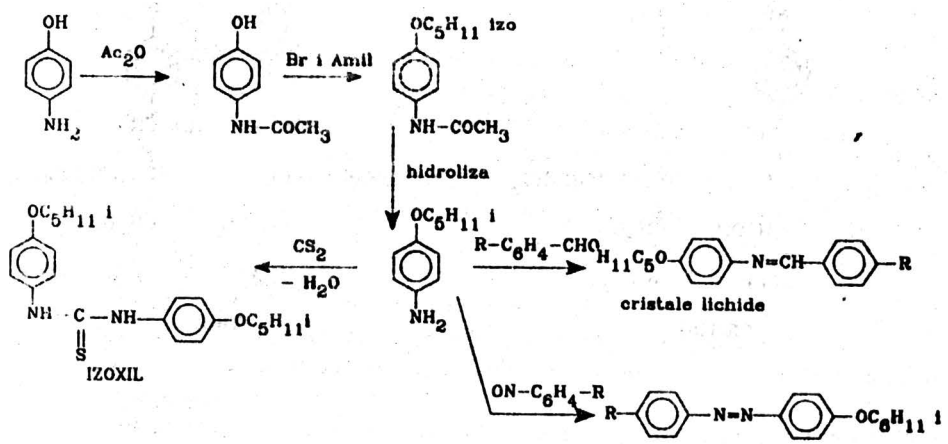


carbutamida

Protejarea funcţiunii amino este necesară şi în cazul sintezei acidului p-aminobenzoic din p-toluidină:

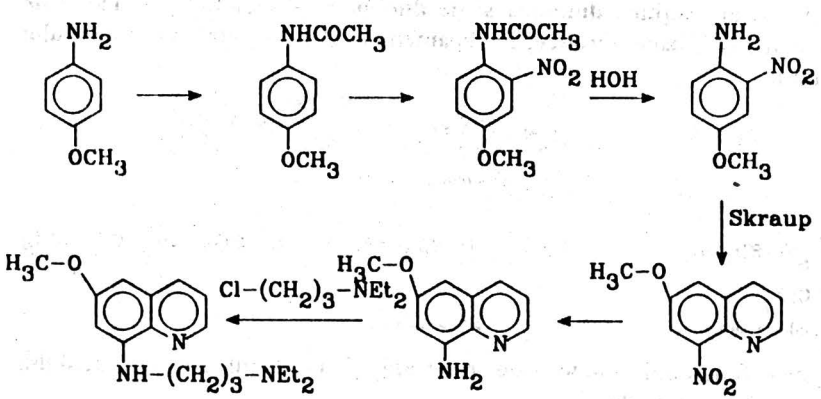


Izoxilul (4,4'-diizoamiloxitiocarbanilida) este un medicament eficace in terapia tuberculozei şi leprei:



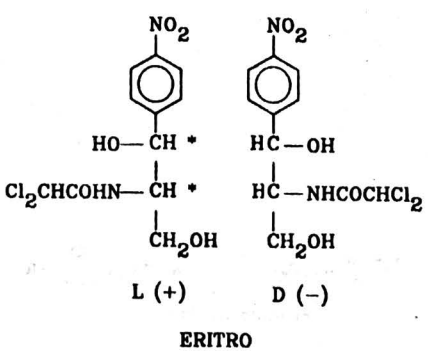
https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

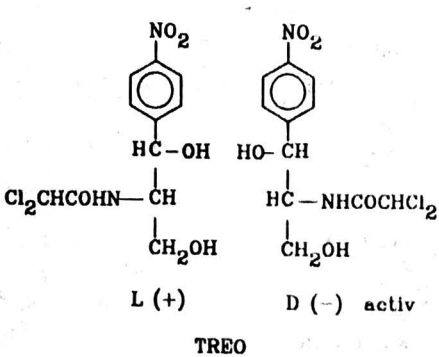
Protejarea grupei amino aromatice prin acetilare este utilizată și în cazul sintezei 2-nitro-4-metoxianilinei, materie primă pentru obținerea 6-metoxi-8-aminochinolinei folosită la rândul său ca intermediar în sinteza multor antimalarice de sinteză, ca de exemplu **Plasmocidul**, [6-metoxi-8-(3'-dietilaminopropilamino)-chinolina]:



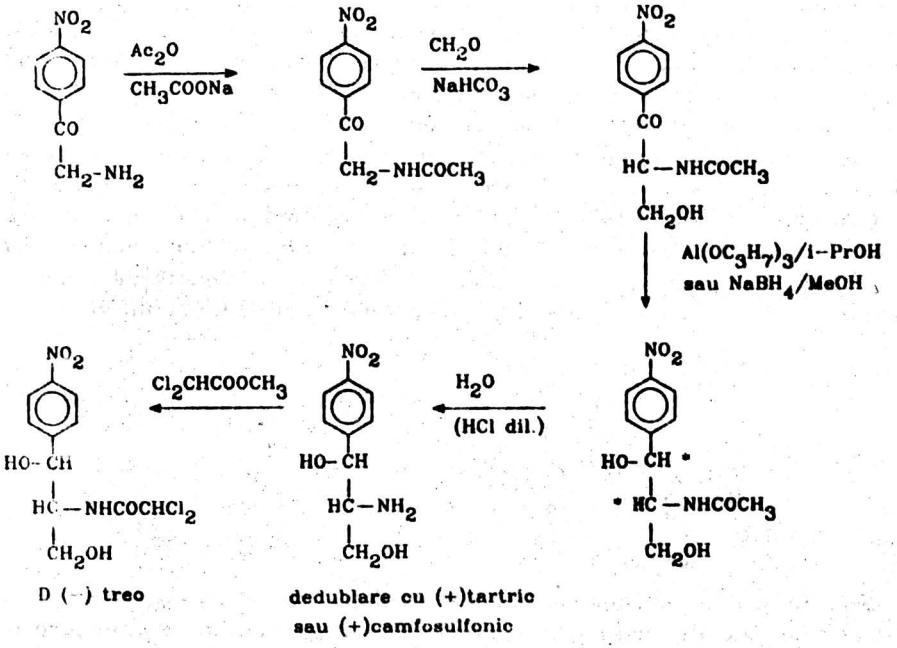
Cloramfenicolul

D(-)treo-1-p-nitrofenil-2-dicloracetamido-1,3-propandiolul, antibiotic izolat prima dată din mediile de cultură ale actinomicetei Streptomyces venezuelae (1947), se obține astăzi pe cale industrială prin sinteză:

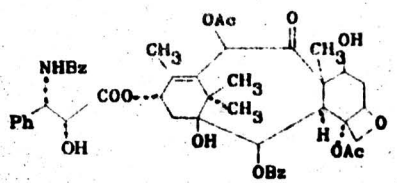




https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro



Taxolul a fost izolat din scoarţa trunchiului de Taxus brevifolia.



Taxol

Se menţionează încă din antichitate (la greci - Pliniu cel Bătrân) otrăvire cu vinul care s-a păstrat în butoaie din acest arbore. La portughezi s-a constatat intoxicaţie în cabarete cu vin de Porto, din acelaşi motiv.

În anul 1970 se iniţiază de către NCI screeningul produselor naturale vegetale din plante terestre şi marine; printre acestea fiind şi tisa.

În anul 1971 se dovedeşte pe culturi de celule că taxolului este un toxic celular. Taxolul interacţionează cu tubulina - proteină sintetizată în timpul diviziunii celulare (mitoză):

- profaza (apar 23 perechi de cromozomi la om), centrozomii se dedublează în 2 centrioli; între ei microtubulii formaţi din tubulină se organizează în fus;
- metafaza - cromozomii se dispun pe planul median al fusului, fisurându-se longitudinal pentru a da cromozomi fice;
- anafaza - se termină clivajul cromozomilor şi migrează spre cei doi poli ai celulei ghidaţi de microtubuli;

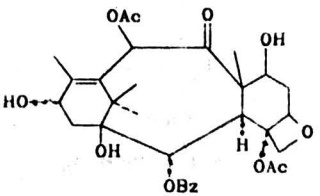
https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

- telofaza - celula se alungește în regiunea mediană, microtubulii se desfac în aminoacizi și celula se scindează.

S. Horwitz arată că taxolul împiedică dezagregarea tubulinei și mitoza este blocată iar celula moare - deci taxolul este otrava fusului mitotic.

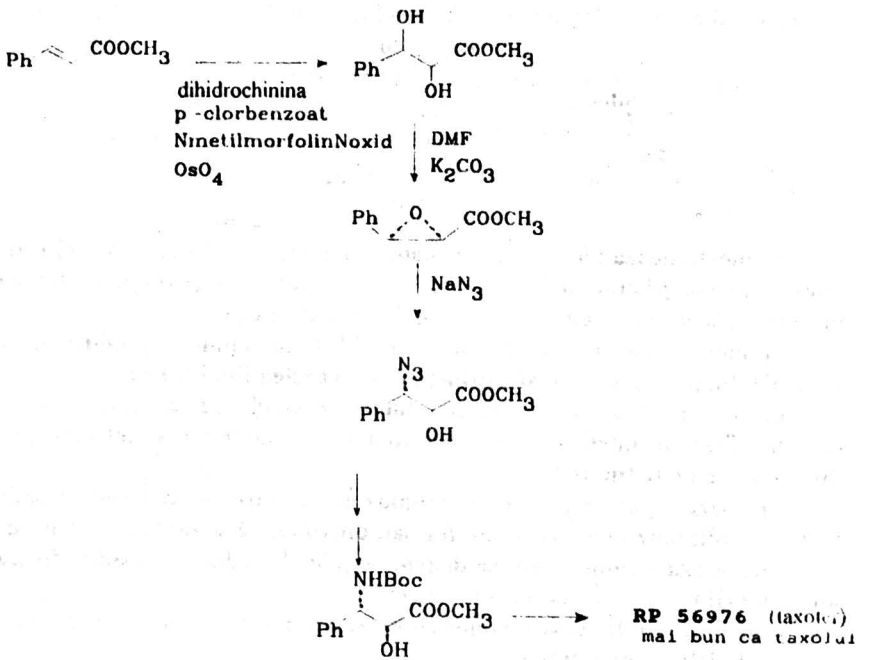
În anul 1980 au fost utilizați 12.000 arbori de pe coasta Pacificului (Columbia britanică și nordul Californiei) pentru a obține 2 kg taxol. Tisa trăiește 1000 ani având o creștere lentă, deci această sursă de obținere este neadecvată.

Cercetări începute în 1976 au pus în evidență posibilitatea obținerii din ace de brad a desacetil 10-bacatinei-III, care este de 100 de ori mai puțin activă decât taxolul. Dintr-un kilogram de ace de brad se obține 1 g din această substanță cu structură asemănătoare taxolului, în care poate fi transformată prin semisinteză.



Bacatina III

S-au făcut derivați de semisinteză ai taxolului, unii chiar mai activi decât acesta. Catena laterală pentru obținerea derivaților de semisinteză se poate prepara pe următoarea cale:



https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

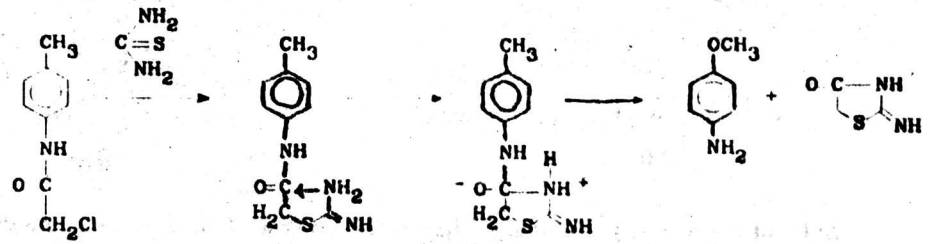
La fel ca esterii formamidomalonici, și esterii acetamidomalonici au fost utilizați cu succes pentru sinteza aminoacizilor:

La sinteza nucleotidelor, peptidelor și a aminozaharurilor, folosirea protecției prin acetilare este contraindicată datorită condițiilor relativ drastice (încălzire a soluției puternic acide sau bazice) necesare pentru a îndepărta grupa acetil. În ultimii ani se bucură de o atenție sporită grupele protectoare halogenoacetil, care se pot îndepărta prin hidroliza alcalină blândă (amoniac apos, rășini schimbătoare de ioni bazice, hidroxid de bariu etc). Grupa trifluor sau tricloracetil se poate îndepărta prin reducere cu $NaBH_4$.

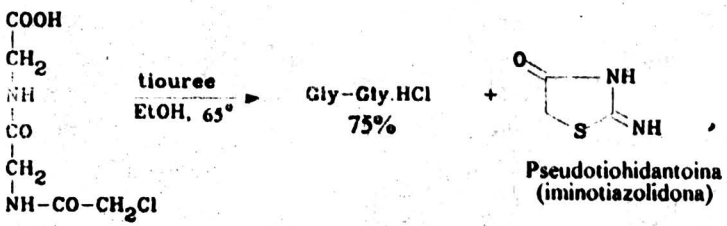
Stabilitatea la hidroliză crește în felul următor:

$$CH_3\text{-}CO > ClCH_2\text{-}CO > Cl_2CH\text{-}CO > Cl_3C\text{-}CO > F_3C\text{-}CO$$

Grupa monocloracetil poate fi îndepărtată, de exemplu, cu tiouree, care la început deplasează atomul de clor, apoi are loc o aminoliză intramoleculară "îndepărtare asistată".

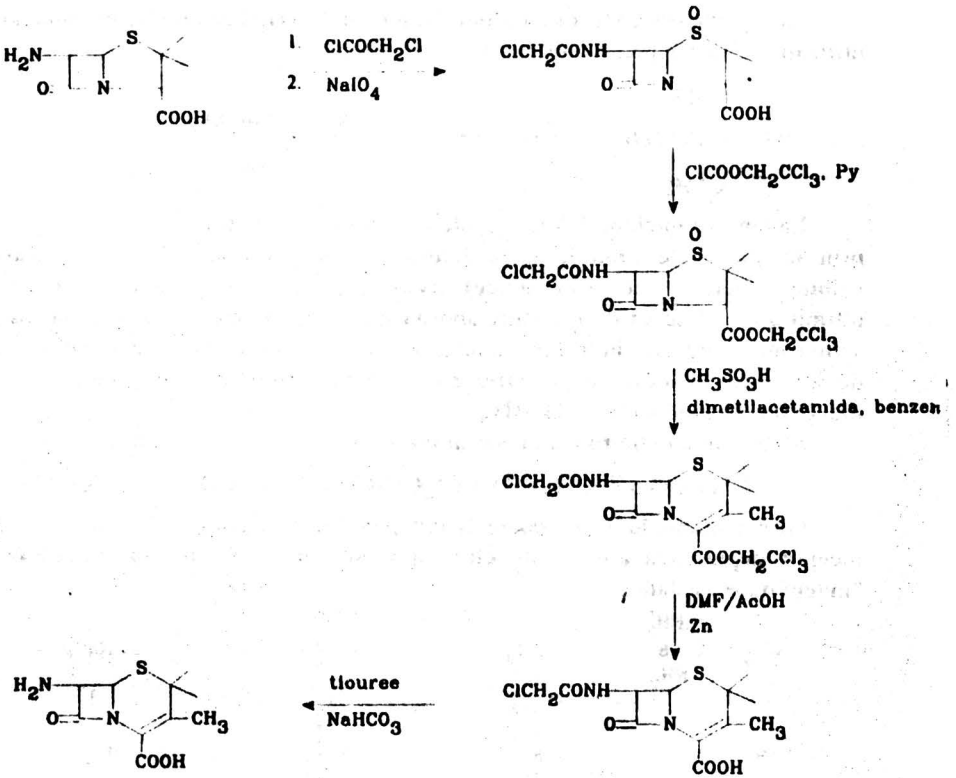


Reacția a fost aplicată la obținerea Gly-Gly; se observă că solvoliză este specifică, deoarece alte legături amidice din moleculă nu sunt afectate:

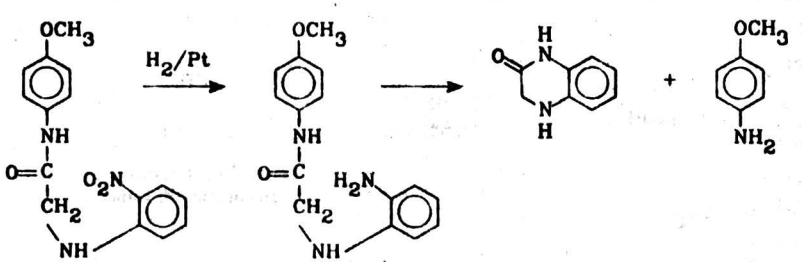


Metoda a fost aplicată și la trecerea acidului 6-aminopenicilanic în acid 7-amino-deacetoxicefalosporanic:

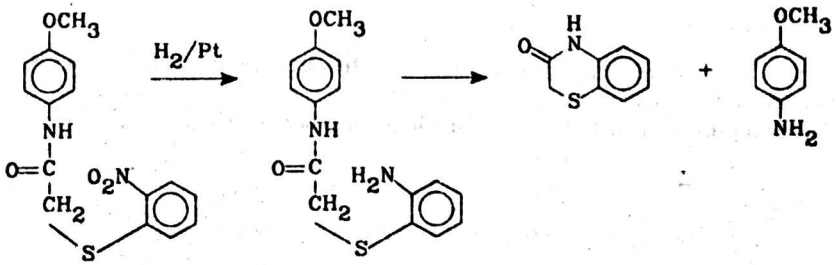
https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

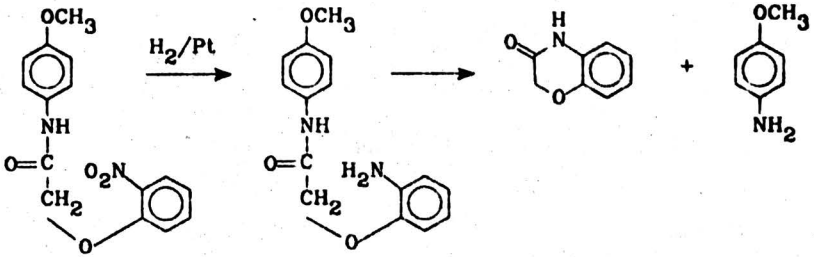


În locul tioureei se pot utiliza şi alţi reactivi conţinând două grupe nucleofile, ca de exemplu orto-fenilendiamina, orto-aminotiofenolul, etc.

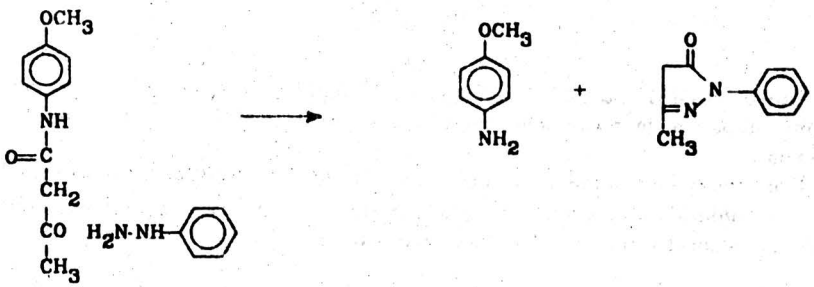


https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

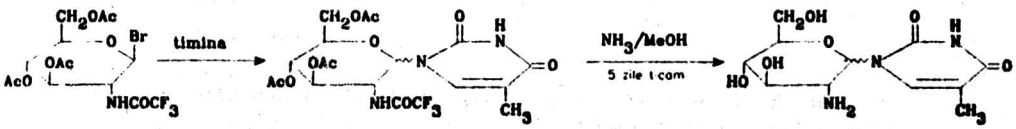




Această "îndepărtare asistată" este analoagă cu aceea folosită pentru scindarea grupei acetoacetil (derivatul este tratat cu un echivalent de fenilhidrazină sau hidroxilamină în acid acetic), când se obține pirazolona, respectiv oxazolona corespunzătoare:



La protejarea aminozaharurilor se poate utiliza grupa trifluoracétil (introdusă cu anhidridă trifluoracetică):

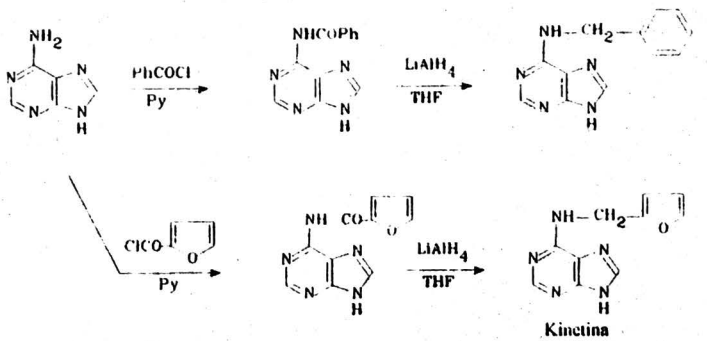


Citokininele (alături de auxine, gibereline, abscisine și etilenă) fac parte din sistemele hormonale de reglare la plante (induc citokineza).

https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

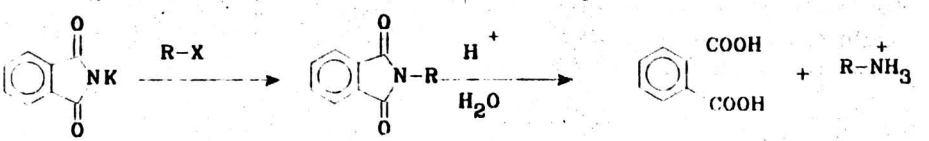
Alături de kinetină și alte substanțe cum ar fi 6-benzilaminopurina exercită astfel de efecte fiziologice.

Se obțin prin acilarea adeninei urmată de reducerea amidei astfel obținută:



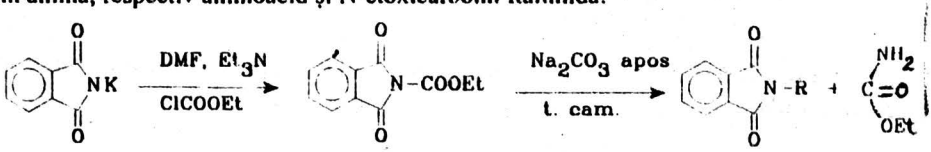
Diacil derivați

Prepararea aminelor primare în stare pură prin alchilarea sării de potasiu a ftalimidei (sinteza Gabriel) era utilizată de foarte mult timp:



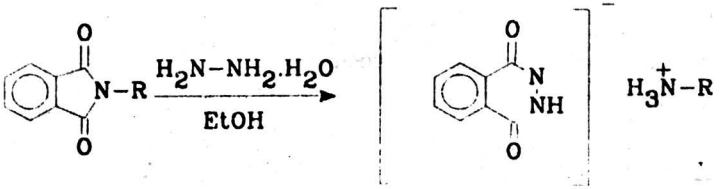
Utilizarea DMF sau a altor solvenți aprotici dipolari ca mediu pentru alchilări permite obținerea de randamente bune și condiții mai blânde decât în metoda originală.

Pentru protejarea aminelor primare, grupa ftaloil se introduce fie amestecând amina cu anhidridă ftalică între 150-200°C, sau în condiții blânde (temp. camerei) din amina, respectiv aminoacid și N-etoxicarbonil ftalimidă:



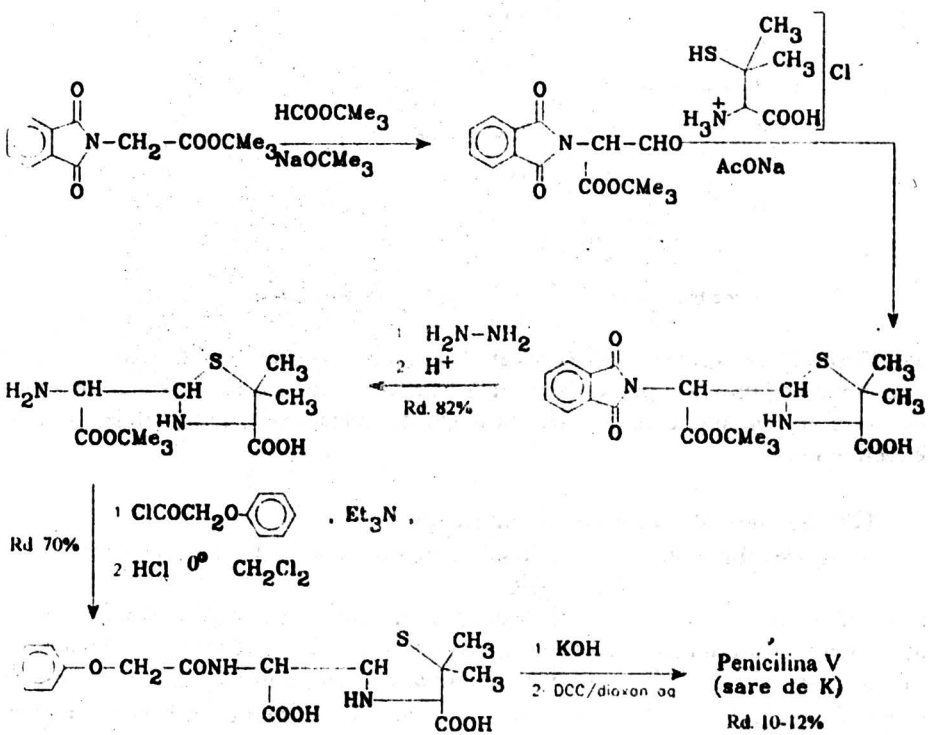
Deprotejarea grupei ftaloil se poate face încălzind la fierbere cu acizi, sau în condiții mai blânde prin hidrazinoliză:

https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro



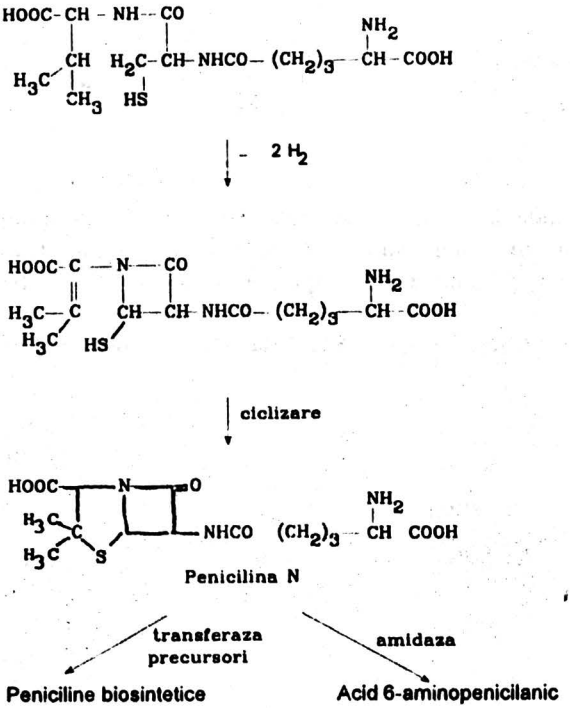
Sarea aminei cu ftalazin-1,4-diona se poate transforma în clorhidratul aminei etc cu îndepărtarea ftalazindionei, sau aceasta se poate dizolva în alcalii şi amina se extrage. În sinteza peptidelor această operaţie se poate face utilizând răşini schimbătoare de ioni.

Ftaloilarea a fost utilizată printre alte preparări la **sinteza penicilinei V** (1957):



Biogeneza penicilinei N porneşte de la 2-aminoadipoilcisteinilvalină, tripeptidă izolată din mediul de cultură a unei tulpini de Penicillium crysogenum:

https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro



Deprotejarea grupei acil din diverse peniciline naturale (biosintetice) la acid 6-aminopenicilanic se poate face şi preparativ, cu ajutorul penicilinamido-hidrolazelor, enzime care au fost utilizate cu succes şi la deprotejarea unor fenacilamide.

Grupe protectoare de tip uretanic

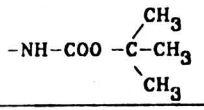
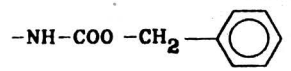
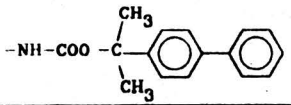
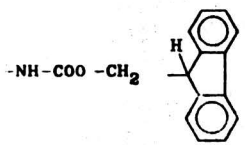
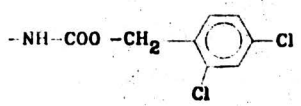
Protejarea funcţiunii amino prin grupe de tip uretanic (CARBAMAŢI)

-NH-COOR

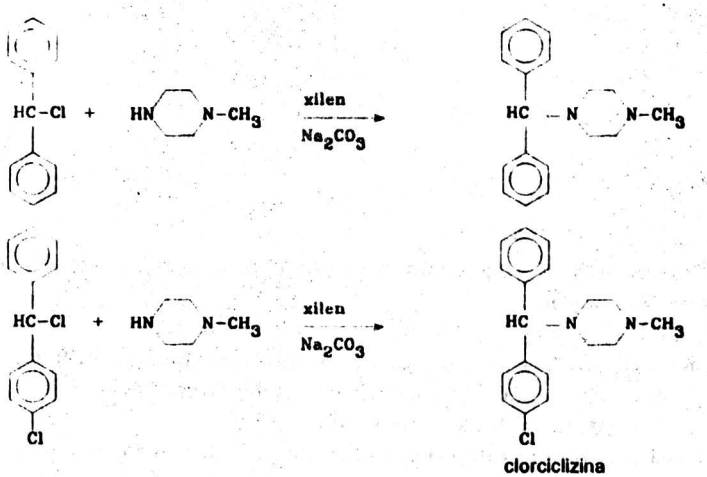
a luat în ultimele decade o mare extindere. Au fost sintetizaţi o gamă largă de agenţi pentru introducerea acestor grupe protectoare, deoarece natura radicalului R influenţează foarte mult rezistenţa carbamaţilor sau, dimpotrivă, instabilitatea acestora la acidoliză, hidrazinoliză sau β-eliminare (în mediu bazic), astfel că în funcţie de substratul pe care este grefată grupa -NH_2 facem alegerea reactivului cu care urmează să protejăm sau să realizăm deprotejarea moleculei. Astfel:

- grupa BOC este uşor scindată prin hidroliză acidă;
- grupa Cbz (Z) se îndepărtează prin hidrogenoliză;
- grupa BPOC este scindată în condiţii acide mai blânde decât BOC;
- grupa F_{moc} se scindează prin β-eliminare cu baze;
- grupa 2,4-diclorbenziloxicarbonil este de 80 de ori mai stabilă decât Z şi mai stabilă ca BOC.

https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

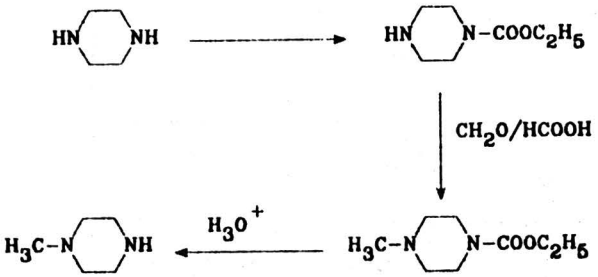
	**BOC**
	**Cbz, Z**
	**BPOC**
	**Fmoc**
	**2,4-diclorbenziloxicarbonil**

Ciclizina, un medicament utilizat la prevenirea şi tratarea răului de mişcare (ameţeli, greţuri, vărsături provocate de mişcarea avionului, vaporului etc) sau a altor tulburări vestibulare, se obţine prin condensarea clorurii de benzhidril cu N-metilpiperazina:

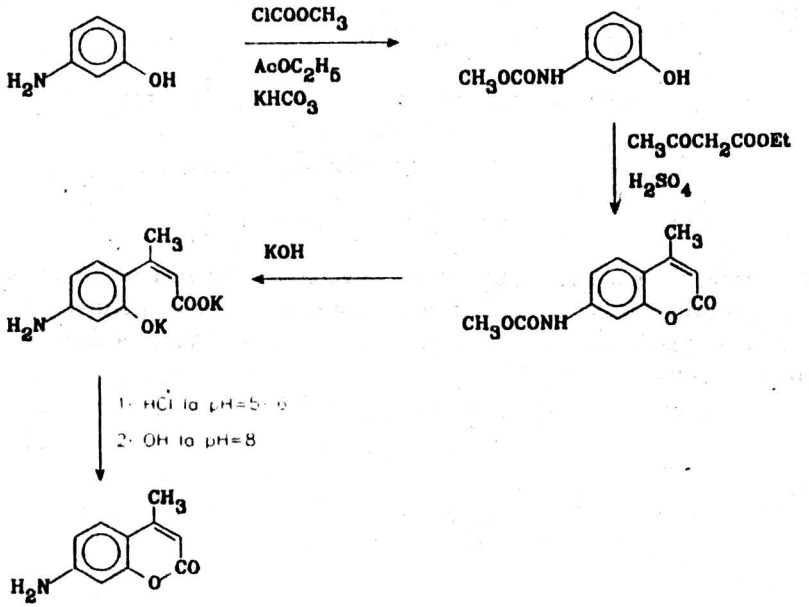


N-Metilpiperazina necesară sintezelor ciclizinei sau clorciclizinei se obţine pornind de la piperazină, care cu cloroformiat de etil se transformă în 1-carbetoxipiperazină; aceasta se metilează cu CH_2O/HCOOH, apoi se elimină grupa protectoare carbetoxi prin hidroliză acidă:

https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro



7-Amino-4-metilcumarina, o substanță intens fluorescentă, utilizată în enzimologie, se obține din meta-aminofenol pe următoarea cale:



Dacă nu se face protejarea grupei amino din meta-aminofenol, randamentul este de 20-25% în produs impur.

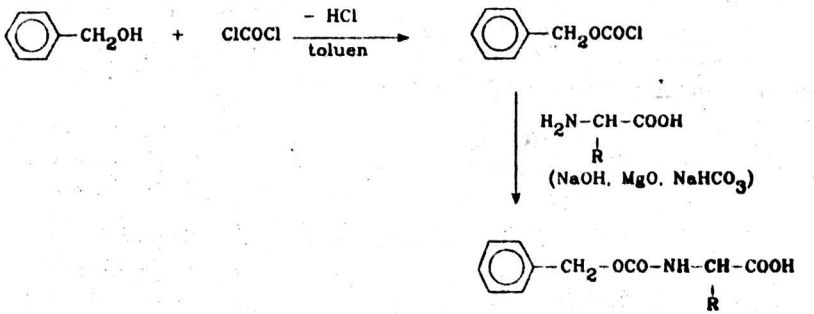
Încercarea de a proteja grupa amino din molecula aminoacizilor cu ajutorul cloroformiatului de etil, urmată de angajarea acestor aminoacizi protejați la sinteze de peptide, s-a soldat cu un eșec, deoarece la îndepărtarea prin hidroliză a grupei N-carbetoxi se scindează și legătura peptidică.

Pentru protejarea funcțiunii amino din aminoacizi se utilizează mai frecvent următoarele grupe protectoare:

https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

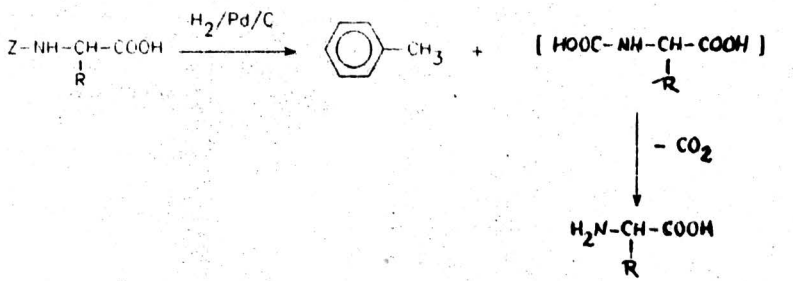
Benziloxicarbonil (Z, Cbz)

Se introduce ușor cu ajutorul clorocarbonatului de benzil:

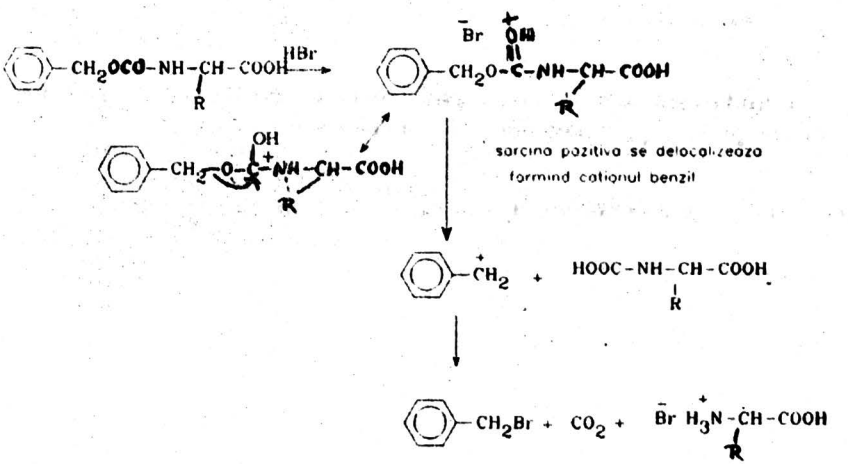


Pentru îndepărtarea acestei grupe din aminoacizi sau peptide se utilizează de obicei:

a) hidrogenarea catalitică



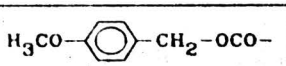
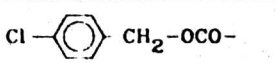
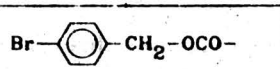
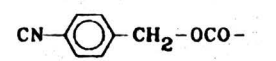
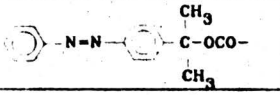
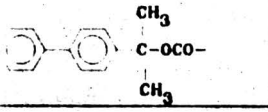
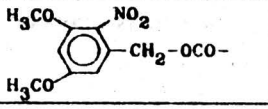
b) acidoliza - Z se scindează ușor de către acizii tari în mediu anhidru (HBr în acid acetic glacial, dioxan, tetraclorură de carbon, nitrometan la temperatura camerei).



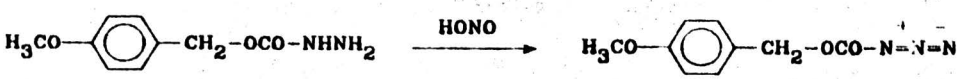
https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

Ruperea legăturii esterice în uretani necesită prezența unei grupe care să dea naștere la carbocationi stabili.

În cazul unor uretani în care grupa benzil este înlocuită cu altele care pot genera carbocationi mai stabili decât "benzilul", ne putem aștepta la grupe protectoare scindabile cu acizi mai moderați. Astfel:

	**MOZ** (metoxibenziloxicarbonil)	se scindează cu HCl în solvenți organici sau cu CF_3COOH la 0°C
	4-clorbenziloxicarbonil	cristalizează mai bine aminoacizii astfel protejați
	4-brombenziloxicarbonil	
	4-cianbenziloxicarbonil	
	PAZ 4-fenilazobenziloxicarbonil	aminoacizii astfel protejați cristalizează mai bine și sunt colorați
		sensibil la scindare acidă
	**B poc** difenilisopropiloxicarbonil	foarte sensibil la scindare acidă
	2-nitro-3,5-dimetoxi-benziloxicarbonil **3,5 NDZ**	se poate deproteja prin fotoliză sau acidoliză cu HBr/AcOH

Introducerea acestor grupe protectoare se poate face și prin intermediul azidei respective, preparată din carbazat chiar înainte de acilare:



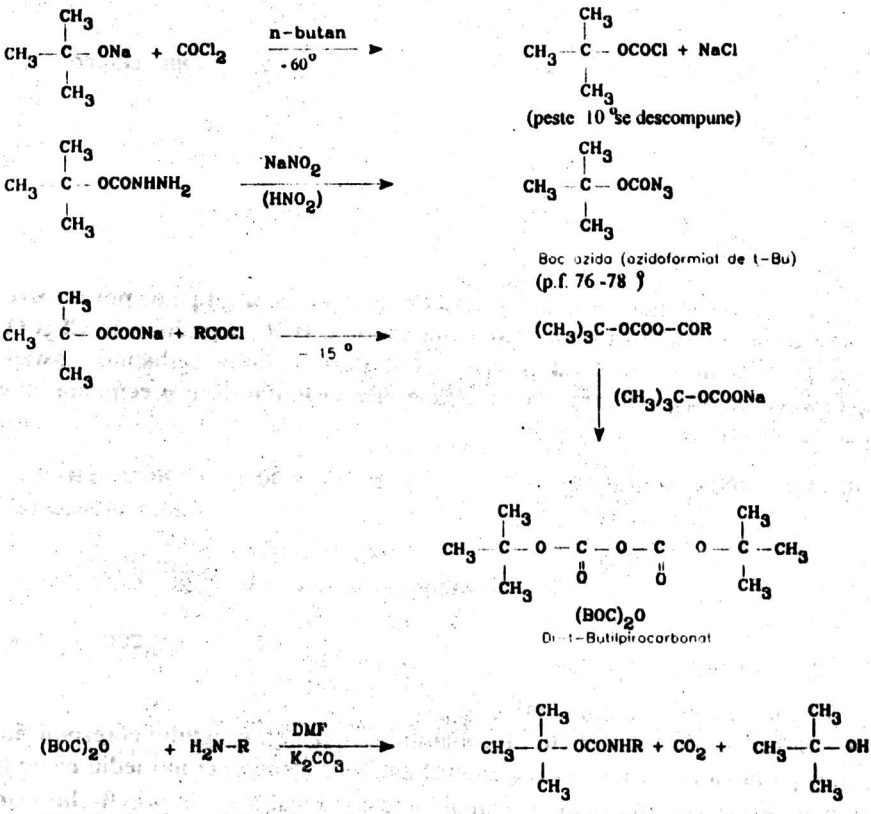
carbazat

azidoformiat

https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

tert-Butiloxicarbonil (BOC)

Este cea mai importantă grupă amino-protectoare uretanică alifatică, larg utilizată în chimia peptidelor.

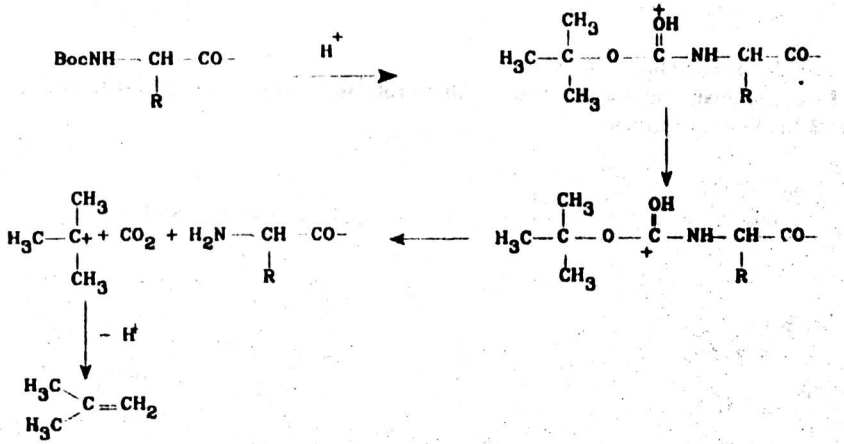


$(BOC)_2O$ este stabil în timp şi are capacitate mare de acilare.

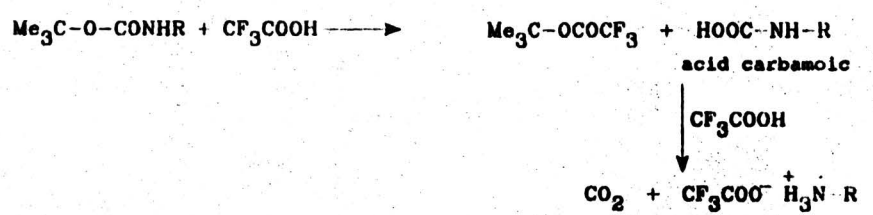
Grupa BOC este rezistentă faţă de hidrogenarea catalitică sau cu Na în amoniac lichid precum şi faţă de baze.

Se îndepărtează prin acidoliză în condiţii moderate (HBr în AcOH, HCl în solvenţi organici, sau cu CF_3COOH).

https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro



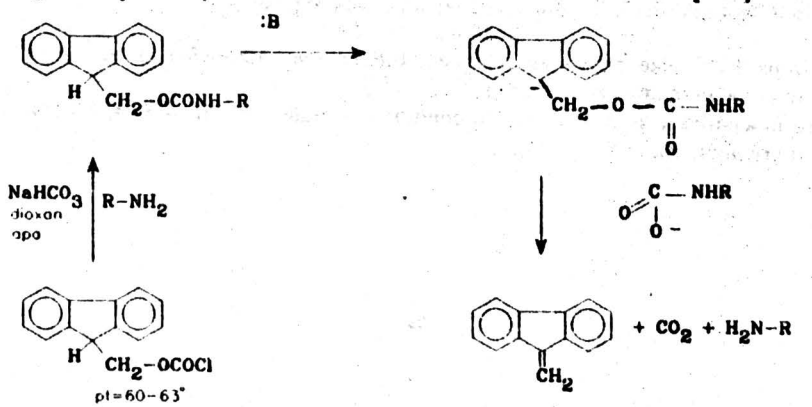
Indubitabil cel mai convenabil mod de îndepărtare a grupelor protectoare de tip uretanic este acidoliza. Este suficientă solvirea BOC-peptidului în CF_3COOH pentru ca să scindeze BOC-ul şi să decarboxileze acidului carbamoic, astfel că grupa amino ca sare trifluoracetat se obţine prin evaporare sau precipitare cu eter sau acetat de etil.



9-Fluorenilmetiloxicarbonil (F_{moc})

Se introduce cu ajutorul cloroformiatului sau azidoformiatului corespunzător.

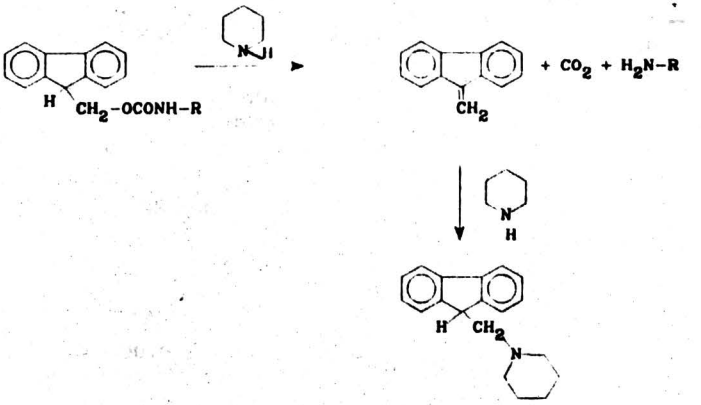
Îndepărtarea nu se face prin acidoliză sau hidrogenare, ci în mediu bazic (prin extragere de proton şi formare de carbanion care se stabilizează prin β-eliminare).



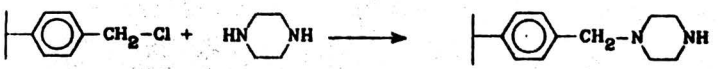
https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

Ca baze în acest caz se pot utiliza piperidina, morfolina, etanolamina la 25°C sau amoniacul lichid.

Datorită absenței acizilor, funcțiunea amino este într-adevăr "liberă", spre deosebire de deprotejarea prin acidoliză, când ea se obține sub formă protonată.

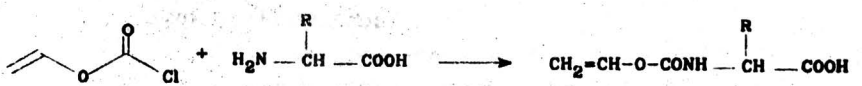


Cu piperazină fixată pe suport polimeric se scindează Fmoc și se îndepărtează dibenzofulvena.

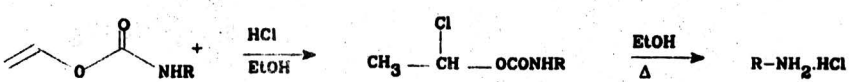


Viniloxicarbonil CH_2=CH-OCO-

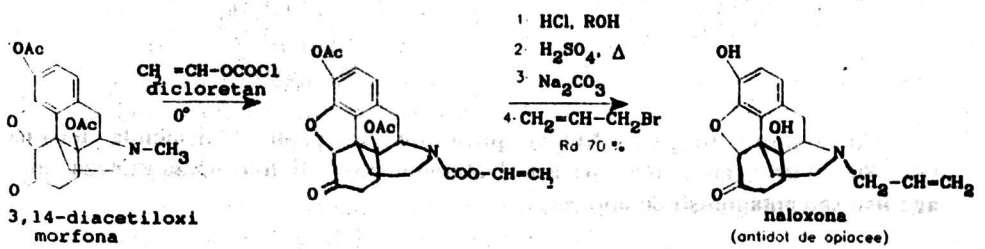
Se introduce cu ajutorul cloroformiatului de vinil.



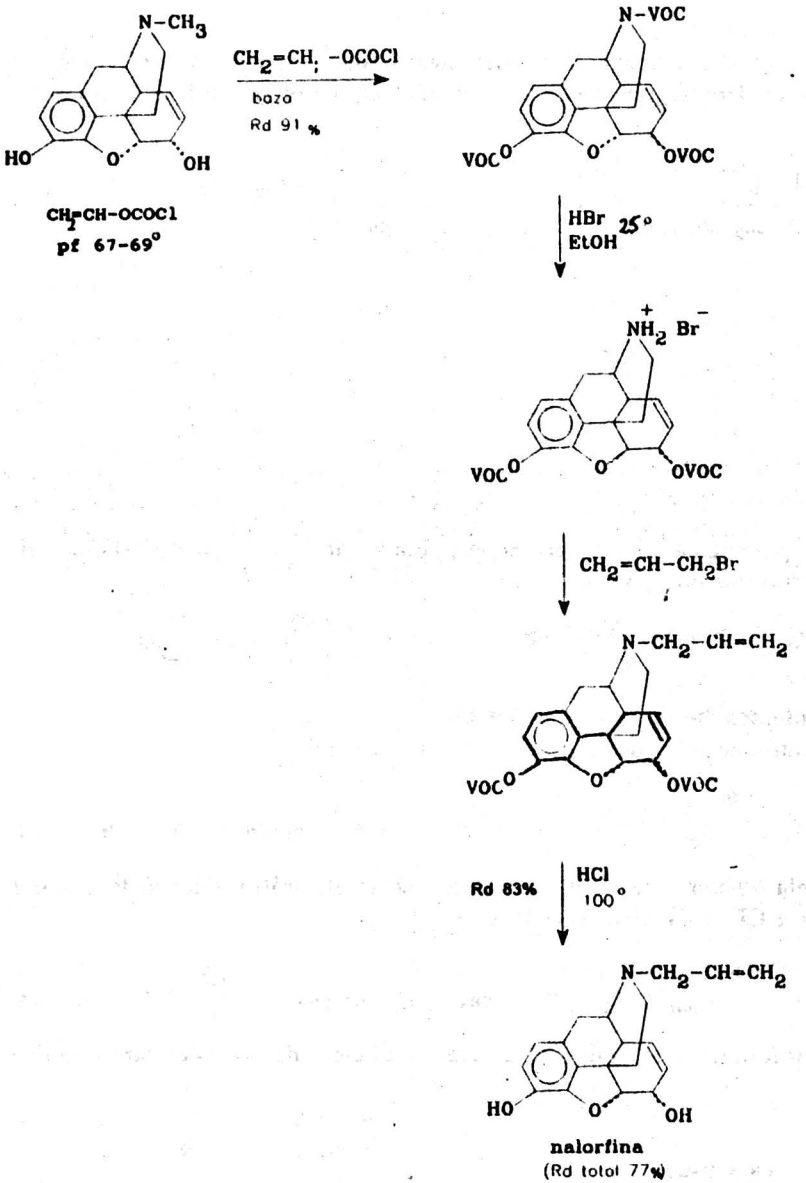
Dubla legatură este foarte reactivă față de electrofili, ducând la o scindare blândă cu HCl/EtOH, HBr/AcOH etc.



Cloroformiatul de vinil este un reactiv eficient de N-dealchilare a aminelor terțiare.



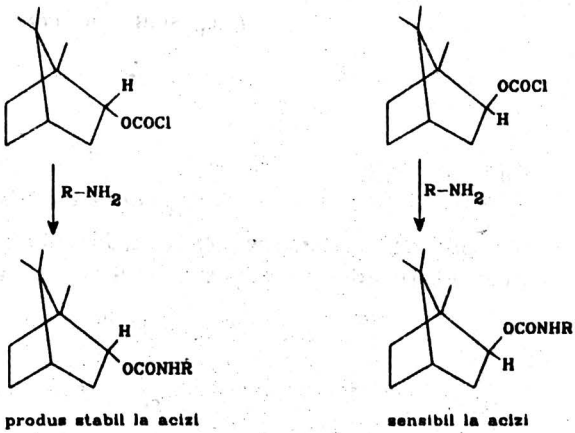
https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

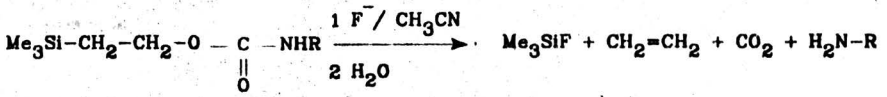


Cu ajutorul fungului Mucor piriformis se poate N-dealchila tebaina (Rd. 80 - 90%), iar nortebaina astfel obținută poate fi folosită la sinteza unor agoniști sau antagoniști de opiacee.

https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

Cloroformiaţii de bornil şi respectiv **izobornil** se pot utiliza la protejarea aminelor:



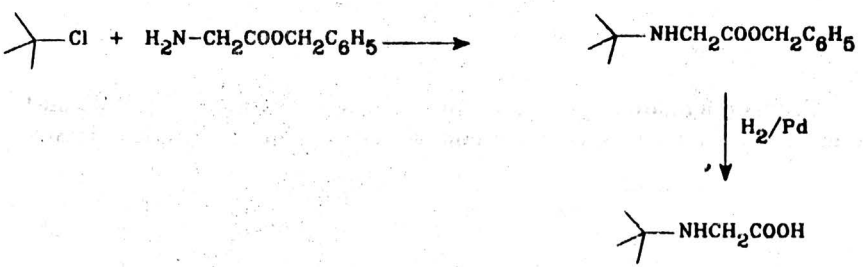


Se poate scinda şi cu CF_3COOH.

ALCHILAREA

Grupa trifenilmetil (Tritil, trt.)

Introducerea grupei se face prin reacţia clorurii sau bromurii de tritil cu esterii aminoacizilor, în solvenţi inerţi, în prezenţa unui echivalent de bază.

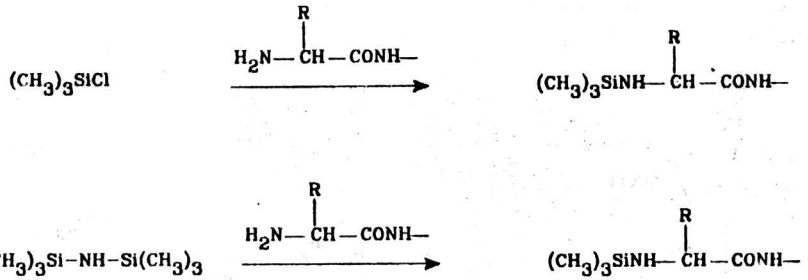


Deprotejarea tritilderivaţilor se poate face cu acizi slabi, ca acidul acetic 80%, acid acetic glacial sau prin hidrogenoliză.

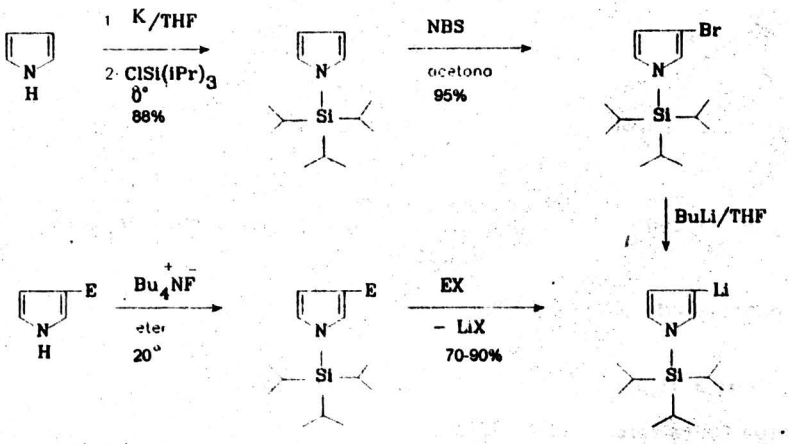
SILILAREA

Prin tratarea aminoacizilor sau peptidelor cu trialchilclorsilan sau cu hexametildisilazan se obţin sililderivaţii corespunzători.

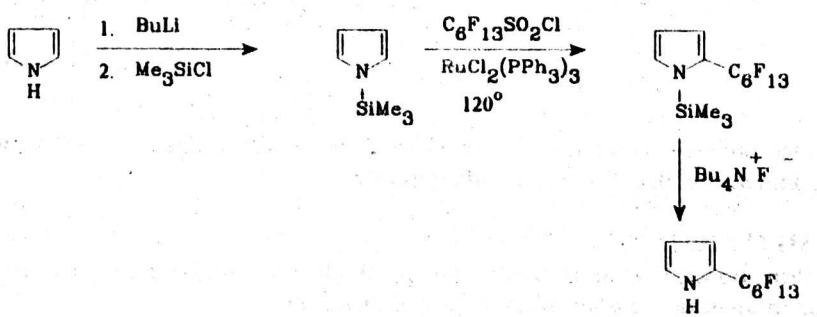
https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro



Sililderivaţii sunt hidrolizaţi de apă, deci sililarea se face în mediu anhidru. Sililarea se utilizează la obţinerea derivaţilor pirolului substituit în poziţia 3.



Perfluoralchilarea pirolului, în prezenţa catalitică a Ruteniu(II)fosfin complexului are loc cu randament bun. Reacţia are loc cu extrudere de SO_2.



https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

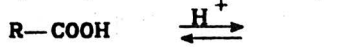
METODE DE PROTEJARE A FUNCȚIUNII CARBOXIL

Funcțiunea carboxil este prezentă în mulți compuși naturali, ca de ex.: aminoacizi, peptide, zaharuri, prostanoide, antibiotice etc, este reactivă și poate fi transformată ușor în numeroși derivați funcționali importanți din punct de vedere biologic sau sintetic.

În reacțiile prin care urmărim sinteza sau degradarea unor compuși naturali, adesea este necesar să protejăm funcțiunea carboxil pentru a putea efectua unele reacții specifice asupra intermediarilor, apoi să regenerăm această funcțiune în condiții în care să nu afectăm alte grupe funcționale sensibile din molecula substratului.

ESTERIFICAREA

Protejarea grupei carboxil prin esterificare se utilizează de foarte mult timp, însă importanța acestor metode de protejare este deosebită și în prezent.

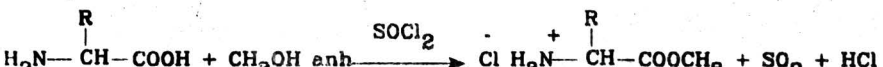


Au fost elaborate numeroase metode și reactivi pentru introducerea radicalului R' care, în ultimă instanță, are un rol important pentru condițiile dure sau mai puțin dure în care se va face ulterior deprotejarea.

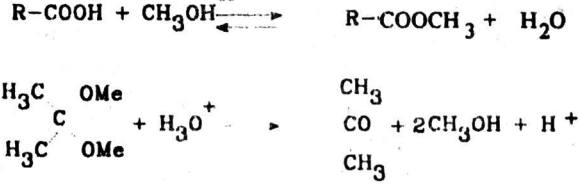
Metilesterii și etilesterii

Metil respectiv etilesterii se obțin ușor prin esterificare directă din acid și metanol sau etanol în exces, în prezență de acizi minerali, TsOH sau rășini schimbătoare de ioni (în formă H^+), eventual prin îndepărtarea azeotropică a apei cu ajutorul toluenului sau cloroformului.

Pentru obținerea esterilor metilici sau etilici, în cazul aminoacizilor se poate utiliza și următoarea metodă:

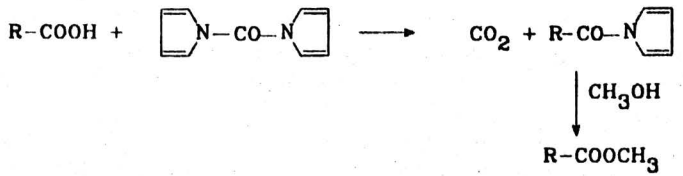


Îndepărtarea apei prin distilare azeotropică în timpul formării esterilor metilici este dificilă, fapt pentru care Brown și Lorette (1959) introduc un nou reactiv și anume acetondimetilacetalul. În prezența urmelor de metanol și un catalizator acid, reactivul funcționează ca un măturător al apei formate prin esterificare, eliberând în continuare metanol pentru reacție:

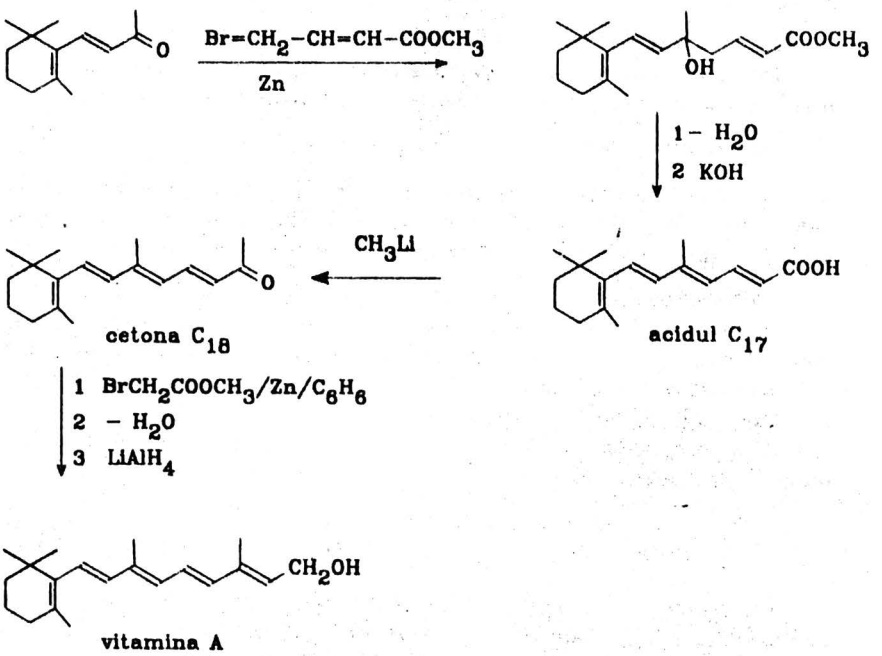


https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

Acizii carboxilici reacționează pentru a forma esteri și cu N,N'-carbonil-diimidazol într-un solvent inert. Reacția este catalizată de alcoxizi și se termină în câteva minute:

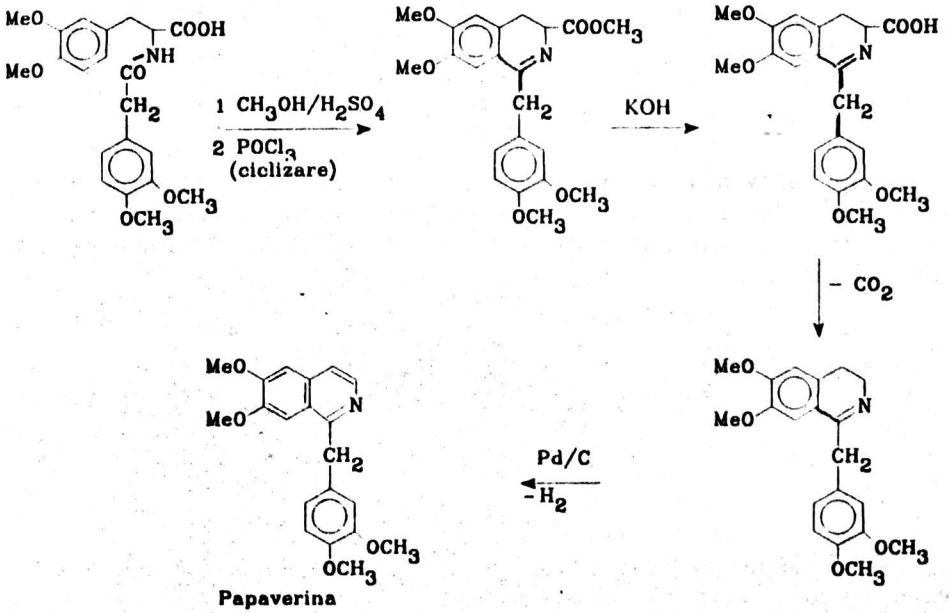


Ca exemple mai importante referitor la protejarea carboxilului cu ajutorul esterilor metilici amintim sinteza vitaminei A pornind de la β-iononă:

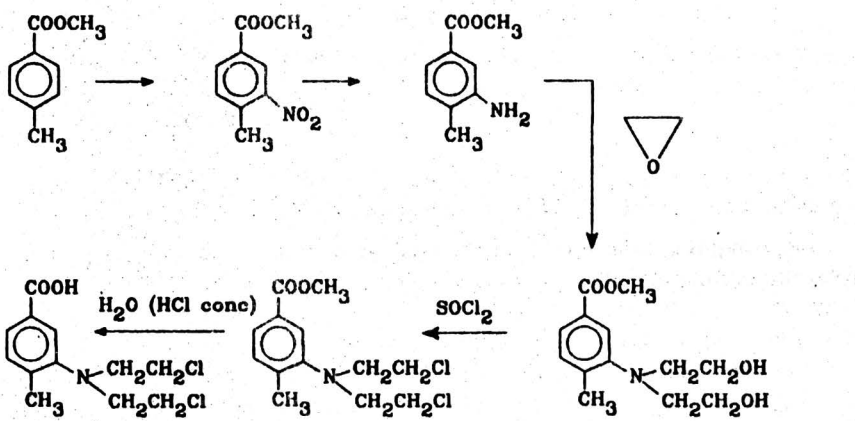


În sinteza papaverinei, faza de protejare a grupei -COOH prin transformare în carbmetoxiderivatul corespunzător are loc în felul următor:

https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro



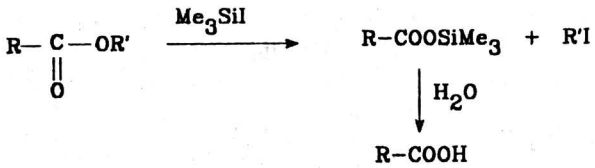
Sinteza produsului antitumoral IOB 82 are loc pe următoarea cale:



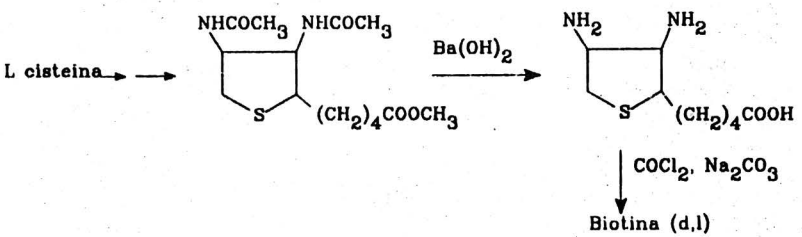
Se întrebuinţează ca sare de sodiu, sub formă de soluţie în polietilenglicol, în doze de 50-200 mg.

După cum am văzut, cea mai simplă şi mai practică metodă de deprotejare a esterilor metilici şi etilici este saponificarea cu alcalii apoase, mai des în prezenţa solvenţilor organici ca metanol, acetonă sau dioxan, dar în cazul aminoacizilor metoda poate fi însoţită de reacţii secundare (formare de hidantoine la capătul N-terminal etc). În acest caz se poate utiliza iodtrimetilsilanul:

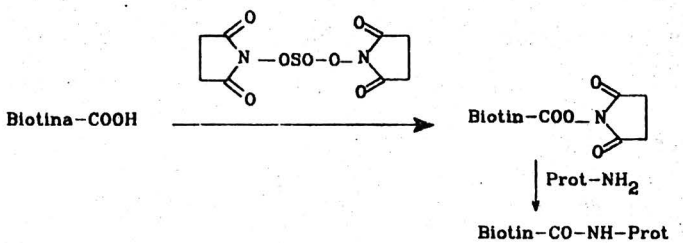
https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro



Complexul avidină-biotină (eventual legat de un marker fluocromic) poate fi utilizat pentru localizarea și izolarea derivaților biotinei cu hormoni, lectine, anticorpi și alte proteine, acizi nucleici. Proteina biotinilată + marker biotinilat este larg utilizată în aceste scopuri.

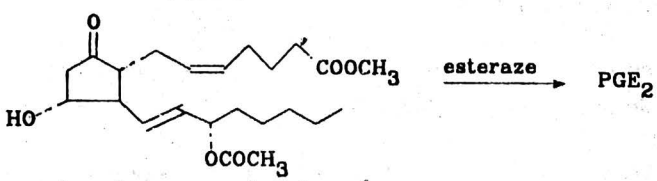


Esterul biotinei cu N-hidroxisuccinimida, relativ solubil în apă, este folosit pentru biotinilarea aminoacizilor și peptidelor.

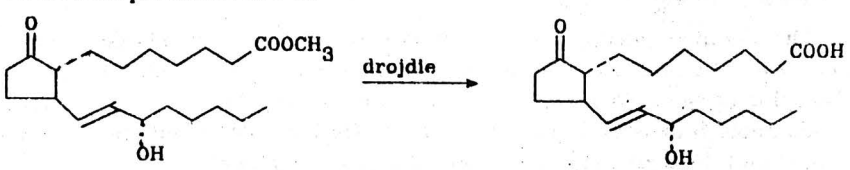


(Avidina - este o proteină 128 aminoacizi; M~4500).

Deprotejarea esterilor se poate face și enzimatic cu esteraze, ca în cazul acetatului carbmetoxi PGE_2:

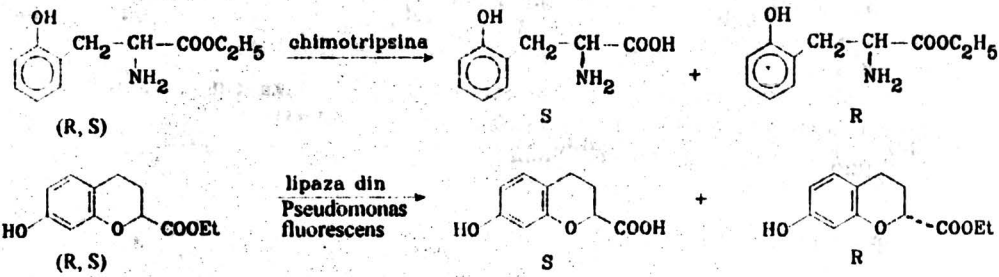


sau în cazul unui precursor de PG:

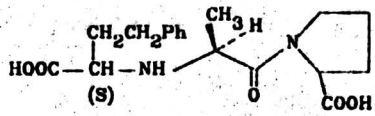


https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

Deprotejarea selectivă cu ajutorul enzimelor este utilizată la scindarea în enatiomeri a esterilor racemici, când enantiomerul R rămâne protejat:

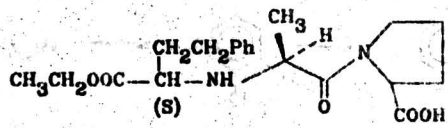


Enaprilatul este un bun inhibitor competitiv reversibil al enzimei angiotensin convertaza (ACE, dipeptidilcarboxi-peptidaza I), având dezavantajul că este slab absorbit când este administrat oral.



Enalaprilat

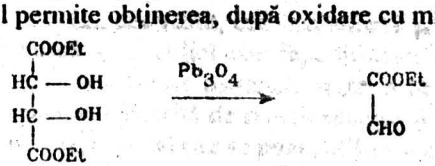
Dacă funcțiunea carboxil este transformată în grupă carbetoxi, se obține un medicament care se poate administra oral, denumit enalapril. Grupa carbetoxi este hidrolizată de esteraze, în organism, eliberând forma activă a medicamentului, enalaprilatul. Enalaprilul este deci un promedicament care după activare metabolică (deprotejare în cazul acesta) devine eficient ca antihipertensiv.



Enalapril

Deoarece inhibă angiotensinconvertaza, enalaprilatul este utilizat la tratamentul hipertensiunii. Pentru a înțelege mecanismul de acțiune, amintim faptul că angiotensinogenul, o α-globulină produsă de ficat, este hidrolizat de către renină (enzimă proteolitică) la angiotensina I (decapeptidă cu structura Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu) cu activitate biologică nesemnificativă. Angiotensina convertaza scindează din capătul C-terminal al angiotensinei I, dipeptida His-Leu, obținând octapeptida corespunzătoare - angiotensina II, care este responsabilă pentru creșterea tensiunii sanguine (vasoconstrictor), prin mai multe mecanisme (stimularea producerii de aldosteronă, scindarea deci inactivarea bradikininei etc).

Protejarea grupelor carboxil din molecula acidului tartric prin esterificare cu etanol permite obținerea, după oxidare cu miniu de plumb, a glioxalatului de etil:



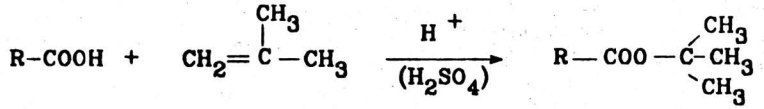
https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

Terț-butilesterii

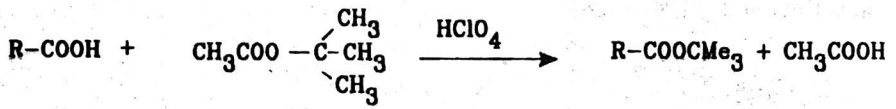
Terț-butilesterii au avantajul că se pot deproteja cu HCl diluat în solvenți organici sau cu CF_3COOH, deci în condiții mai blânde decât metil sau etilesterii corespunzători.

Acești esteri sunt totodată mai rezistenți la hidroliza catalizată de baze, respectiv la atacul nucleofililor (sunt stabili la hidrazinoliză).

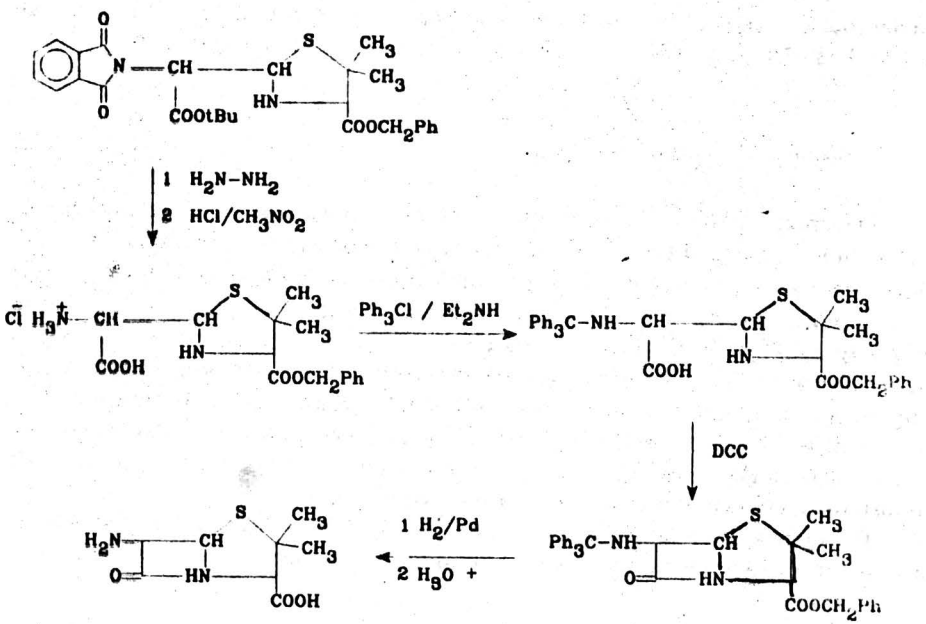
Introducerea t-Bu se face cu izobutenă:



De asemenea este recomandată transesterificarea acizilor carboxilici cu t-butilacetat:



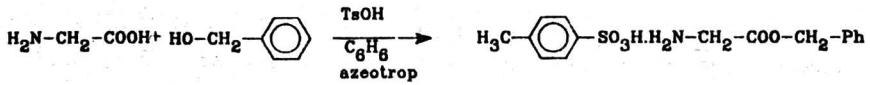
O sinteză interesantă cu protecție prin terț-butilare este prepararea acidului 6-aminopenicilanic:



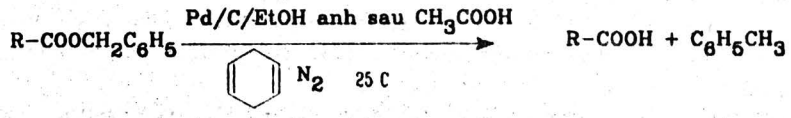
https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

Benzilesterii

Benzilesterii se obţin din bromură de benzil şi sarea acidului sau aminoacidului protejat la NH_2 sau din aminoacid, alcool benzilic şi TsOH:



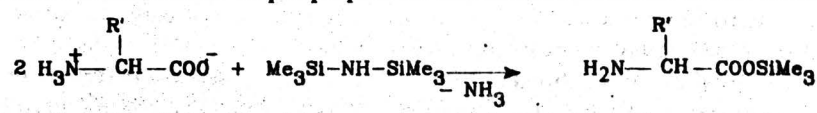
Deprotejarea esterilor benzilici se face de obicei prin hidrogenoliză cu Pd/C sau prin transfer hidrogenare cu 1,4-ciclohexadienă sau ciclohexenă ca donor de hidrogen.



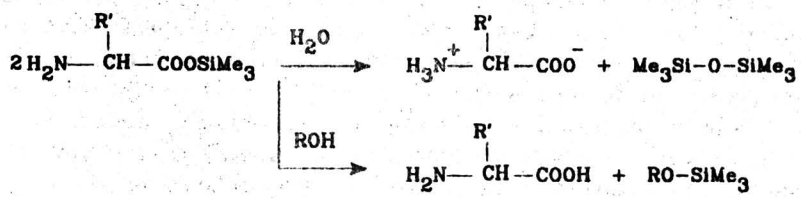
Deprotejarea se poate face şi prin acidoliză cu HBr în AcOH la 50-70°C.

Sililarea

Esterii trimetilsililici se pot prepara cu hexametildisilazan în toluen la reflux.

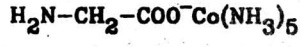


sau din trimetilclorsilan în prezenţa aminelor terţiare. Grupa protectoare se scindează prin simplă tratare cu apă sau alcool.



Protejarea grupei COOH prin formare de săruri

Neutralizarea funcţiunii carboxil a aminoacizilor cu baze măreşte nucleofilia grupei amino. Alegerea bazei se face în funcţie de solubilitatea sării. Se utilizează sărurile cu metale alcaline sau alcalino-pământoase în soluţii apoase sau în solvenţi organici; se pot utiliza şi sărurile de amoniu sau cu baze organice (ex. diciclohexilamina) sau cu săruri complexe ale metalelor tranziţionale.



https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

PROTEJAREA ȘI DEPROTEJAREA ÎN SINTEZA PEPTIDELOR

Peptidele ca neurotransmițători, neuromodulatori și hormoni influențează comunicarea de la celulă la celulă, controlând o serie de funcții vitale ale organismului.

În ultimele decade au fost izolate și caracterizate numeroase peptide având o importanță biologică deosebită cum ar fi peptidele imunoactive, peptidele sistemului renină-angiotensină sau diverse neuropeptide, descoperiri care au stimulat cercetările în domeniul sintezei acestor compuși , dar și ale numeroșilor analogi (agoniști sau antagoniști), dintre ei unii se produc actualmente pe scară industrială.

Peptide ca vasopresina, oxitocina, ACTH, calcitonina, secretina, somatostina, ciclosporina și insulina se fabrică și ca atare sunt utilizate în clinică.

Un dezavantaj major al acestor substanțe active de natură peptidică este denaturarea și degradarea enzimatică în tractul gastrointestinal, ceea ce face posibilă doar administrarea pe cale parenterală, sublinguală sau intranazală.

Pentru formarea legăturii peptidice între aminoacizii care alcătuiesc secvența peptidei țintă se utilizează următoarele metode:

1. Metode convenționale: sinteza "pas cu pas" sau condensarea segmentară (condensarea de fragmente) folosind o alegere optimă a grupelor protectoare o data cu cele mai favorabile procedee respectiv agenți de cuplare.

2. Metoda Merrifield de sinteză a peptidelor pe suport solid (suport polimeric), pretându-se la automatizare sau metoda lui Mutter în faza lichidă.

3. Metoda amestecării și împărțirii, permițând sinteza amestecurilor multicomponente de oligopeptide.

4. Sinteza enzimatică a oligopeptidelor, catalizată de proteaze.

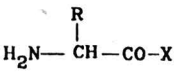
5. D.N.A.- recombinarea, aplicată la producerea hormonilor peptidici (insulină, somatostină sau G.R.F.) cu ajutorul bacteriilor.

Este bine cunoscut faptul că în sinteza peptidelor în cadrul reacției de cuplare dintre diverși amino-acizi sau fragmente peptidice, în general, este necesară blocarea, mai corect protejarea grupelor funcționale care nu participă direct la reacție.

Dacă aminoacidul A trebuie să fie cuplat cu aminoacidul B pentru a produce dipeptida AB

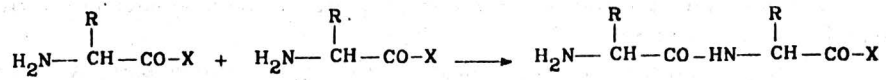
$$A + B \longrightarrow AB$$

atunci pentru a putea acila funcțiunea amino a componentei B trebuie să activăm carboxilul componentei A. Dar această grupă carboxil activată



poate să acileze nu numai funcțiunea amino a componentei B, dar și moleculele de A încă nereacționate, astfel că în loc de peptida AB obținem derivatul AA.

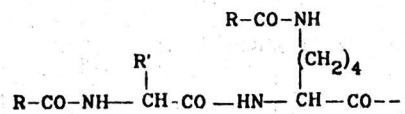
https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro



AA la rândul său poate forma o peptidă ciclică AA și peptide cu secvențe nedorite AAB, AAAB etc.

Astfel că pentru a avea un curs neechivoc a reacției de cuplare, este necesar ca un singur nucleofil, grupa amino a componentei B să fie disponibilă pentru acilare, dar aceasta presupune la rândul său ca să mascăm funcțiunea amino a componentei A.

În mod similar, grupele amino din catenele laterale (resturi de lizină) sau alte funcțiuni (ex. SH) trebuie blocate, altfel se vor obține ramificări nedorite ale catenei peptidice.



Menționăm faptul că protejarea acestor funcțiuni duce la amplificarea spațială a restului de aminoacid, exercitând noi efecte sterice sau electronice asupra funcțiunilor implicate în sinteza legăturii peptidice.

Aceste protejări elimină atât caracterul dipolar al aminoacizilor de plecare și realizează în mare parte selectivitatea dorită a reacției, prin limitarea numărului de locuri reactive.

Deși sinteza peptidelor folosind un număr minim de grupe protectoare (așa numita concepție a "protecției minime") a fost exploatată cu succes în unele cazuri, totuși cea mai mare parte a sintezelor comunicate în literatură au folosit "protejarea globală", care prezintă totuși unele dezavantaje:

- crește numărul de etape sintetice preliminarii
- adesea micșorează solubilitatea fragmentelor intermediare ale sintezei, în solvenți organici
- cere îndepărtarea simultană a unui mai mare număr de grupe protectoare atunci când catena peptidică a fost asamblată, ceea ce nu se poate realiza întotdeauna eficient.

Sintezele cu "protecție minimă" necesită agenți de acilare blânzi și atenție considerabilă în selecția metodelor de protecție și deprotecție, ceea ce depinde de secvența peptidei țintă, dar și de lungimea ei și criteriile de puritate necesare.

La protejarea sau îndepărtarea grupelor protectoare ale aminoacizilor și peptidelor, s-au observat racemizări mai mult sau mai puțin avansate.

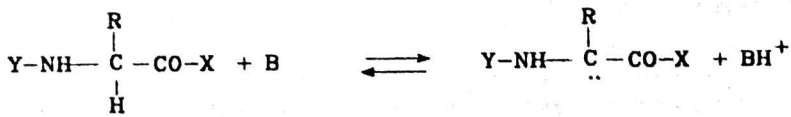
Chiar în timpul cuplării aminoacizilor protejați, racemizarea nu poate fi exclusă în totalitate. Astfel de produși racemici contaminanți se constată, de multe ori, că nu se pierd pe parcursul procesului de izolare sau purificare a intermediarilor și pot însoți produsul principal.

Controlul procesului de racemizare se poate face pe coloane cromatografice conținând suporturi chirale care pot diferenția aminoacizii D sau L.

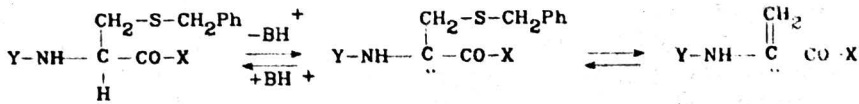
https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

Ca mecanism, racemizarea catalizată de baze a acilaminoacizilor activaţi poate fi explicată prin 3 căi:

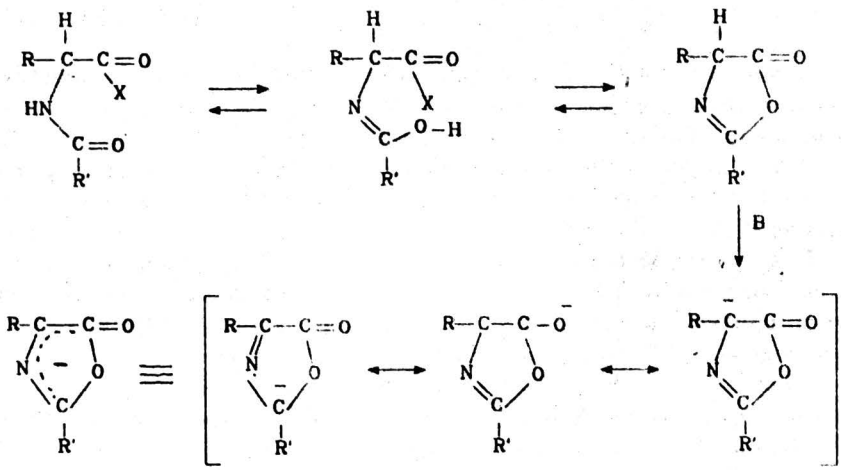
a) Extragerea directă a protonului din α (Y = grupă protectoare, X = grupă activantă)



b) β-eliminarea reversibilă



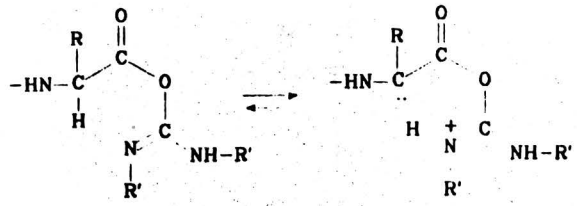
c) Racemizarea prin azlactone [5(4H)oxazolone)]



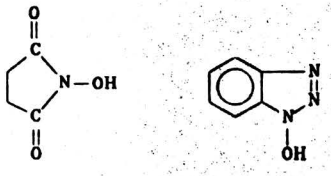
Influenţa grupei N-acil asupra stabilităţii anionului generat prin extragerea protonului din oxazolinonă este foarte stabil pentru formil şi trifluoracetil si destabilizat de catre Z, Boc şi alte grupe alcoxicarbonil, deci sunt mai stabile la racemizare.

În unele cazuri este posibilă o cataliză bazică intramoleculară în timpul cuplării, deoarece reactivul intermediar conţine un centru bazic care poate extrage hidrogenul din centrul chiral (de ex. O-acilizoureea în reacţiile de cuplare cu carbodiimide).

https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro



Acizii slabi, de exemplu 1-hidroxibenzotriazol, N-hidroxisuccinimida, care nu interferă cu acilarea şi cuplarea, se adaugă la mediul de reacţie. Protonul acestora este mai uşor extras de baze decât protonul din centrul chiral.



În reacţiile de cuplare cu anhidride mixte, N-metilmorfolina dă racemizare mai mică decât Et_3N, iar în cuplările via azide utilizarea dimetilaminopropanolului este mai indicată decât Et_3N. Racemizarea este mai rapidă în solvenţi foarte polari ca DMSO, DMF şi mai lentă în solvenţi mai puţin polari ca $CHCl_3$, CH_2Cl_2, THF, dioxan (dar în aceştia intermediarii peptidici sunt mai puţin solubili).

În afară de racemizări, în timpul sintezei peptidelor au mai fost semnalate o serie de reacţii secundare ca: ciclizări nedorite (formare de dicetopiperazine etc), O-acilări, alchilări, fragmentări ale catenei, oxidări etc, care printr-oconducere adecvată a reacţiilor se pot evita în cea mai mare parte.

Consideraţiile care guvernează selecţia grupelor protectoare şi metodele de cuplare pot constitui tactica, iar deciziile care se iau în privinţa construirii unei catene lungi din segmente mai mari sau din câte un reziduu de aminoacid formează strategia planului sintetic de obţinere a moleculei ţintă. O altă categorie de tehnici în sinteza peptidelor conţine metode care facilitează sinteza, deci alegerea între sinteze făcute în soluţie (pe un polimer solubil, de ex. PEG), sau construcţia catenei peptidice ancorate pe un suport insolubil (polistiren).

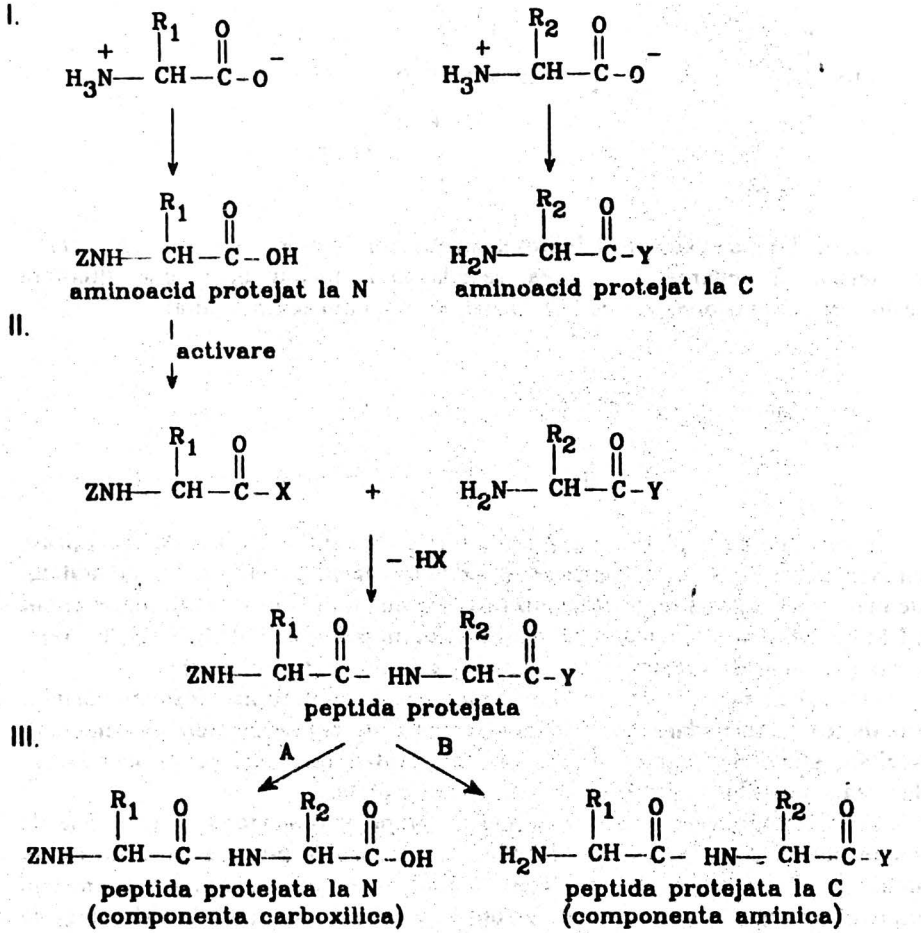
Principial, sinteza fiecărei legături peptidice cuprinde următoarele etape:

Etapa I. Prepararea aminoacidului protejat (protejarea temporară a funcţiunilor care nu participă direct la reacţia de condensare).

Etapa II. Formarea legăturii peptidice

Etapa III. Scindarea selectivă a grupelor protectoare (deprotejarea parţială sau totală).

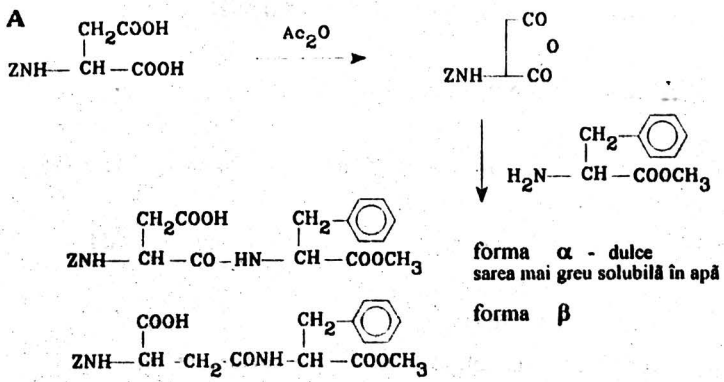
https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

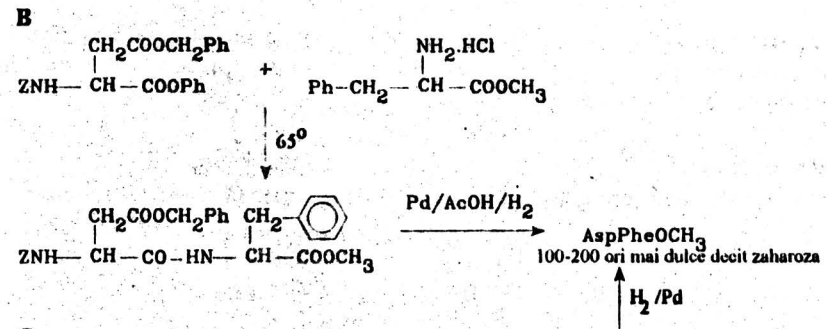


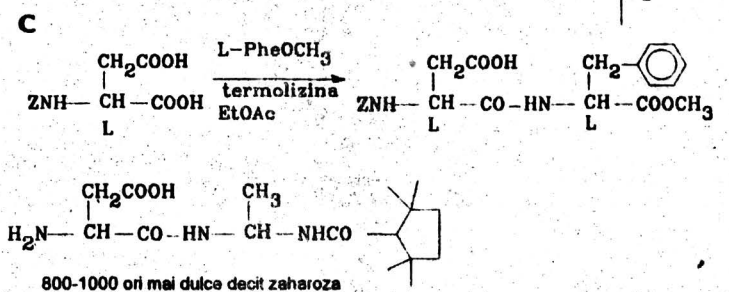
Să luăm câteva exemple din literatură pentru a constata tactica şi strategia utilizată de diverşi cercetători pentru obţinerea unor peptide de interes mai general:

https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

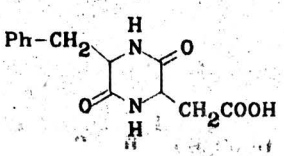
Aspartamul







Aspartamul hidrolizează şi ciclizează în apă, fapt pentru care este utilizat în special la îndulcit îngheţată şi creme:



3-5% in apa la 40°
5% in apa la 100°

https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

Sinteza oxitocinei prin strategia condensării segmentelor (du Vigneaud 1953)

Tos - Ile - Gln -Asn + Cys(Bzl) - Pro - Leu - $GlyNH_2$

↓

Tos - Ile - Gln -Asn - Cys(Bzl) - Pro - Leu - $GlyNH_2$

↓

Z Cys(Bzl) - Tyr + Ile - Gln - Asn - Cys(bzl) - Pro - Leu - $GlyNH_2$

↓

Z Cys(Bzl) - Tyr - Ile - Gln - Asn - Cys(Bzl) - Pro - Leu - $GlyNH_2$

↓

oxitocina

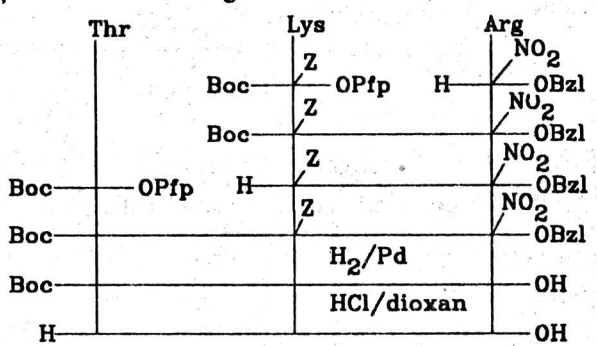
În versiune scurtată, această schemă de reacţie se descrie ca:

3 + 4 = 7

2 + 7 = 9

Această metodă necesită relativ puţine operaţii de protejare şi deprotejare pentru izolarea şi purificarea segmentelor care sunt peptide de lungime medie, înainte de condensarea finală.

Miniluliberina Thr - Lys - Arg,
cu acţiune asemănătoare gonadoliberinei a fost sintetizată conform schemei:



Gonadoliberina (LHRH),

- izolată în anul 1971 de Schally, stimulează LH şi FSH gonadotropine care reglează funcţia gonadelor (produc testosteron şi progesteronă). Este activă chiar în doze de nanomoli.

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
p-Glu - His - Trp - Ser - Tyr - Gly - Leu - Arg - Pro -$GlyNH_2$

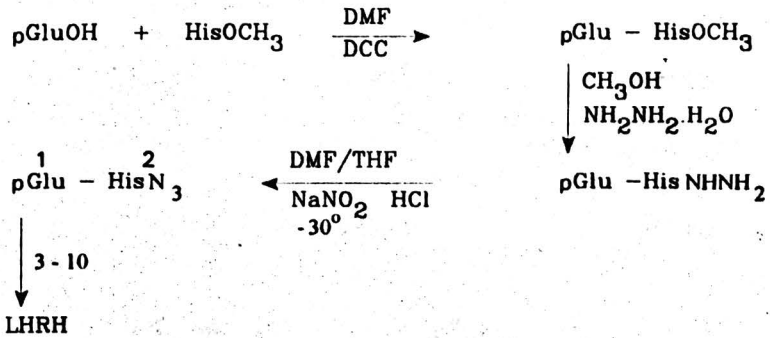
Se utilizează în terapia fertilităţii la om şi vertebrate şi în tratamentul cancerului de sân şi prostată.

Gonadoliberina are rol de agonist - antagonist, în funcţie de doză.

https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

Condensare de fragmente

3 - 6 + 7 - 10 → 3 - 10

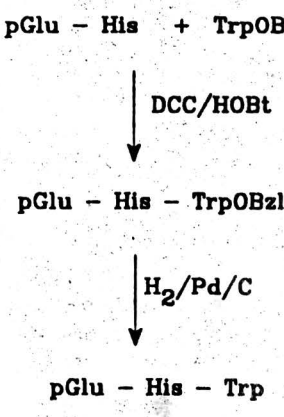


Înlocuind în peptida naturală anumiți aminoacizi, se pot realiza diverși agoniști sau antagoniști.

De exemplu, considerând pentru LH-RH activitatea de eliberare LH egală cu 1, atunci pentru:

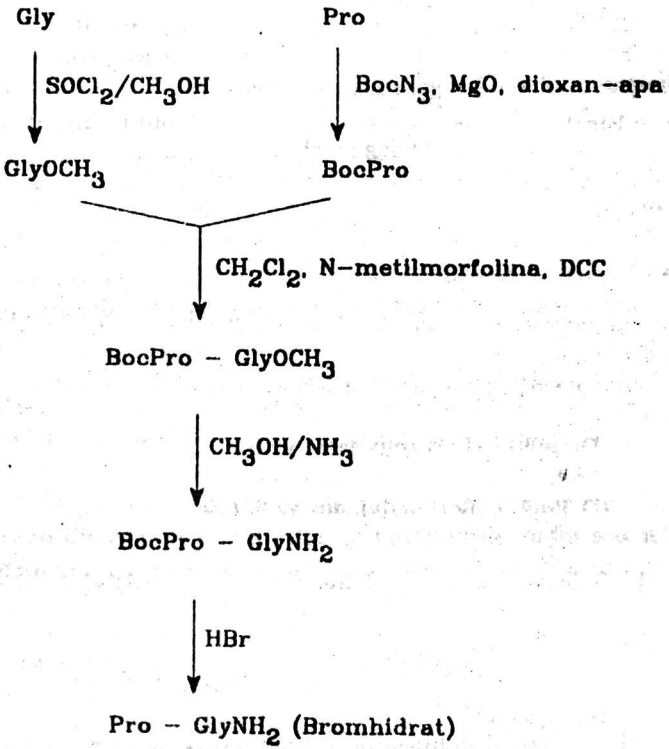
(D Leu^6) LHRH activitatea va fi 3
(D Phe^6) LHRH activitatea va fi 90
(D Trp^6) LHRH activitatea va fi 100

Fragmentul 1-3 din molecula gonadoliberinei a fost sintetizat în felul următor:



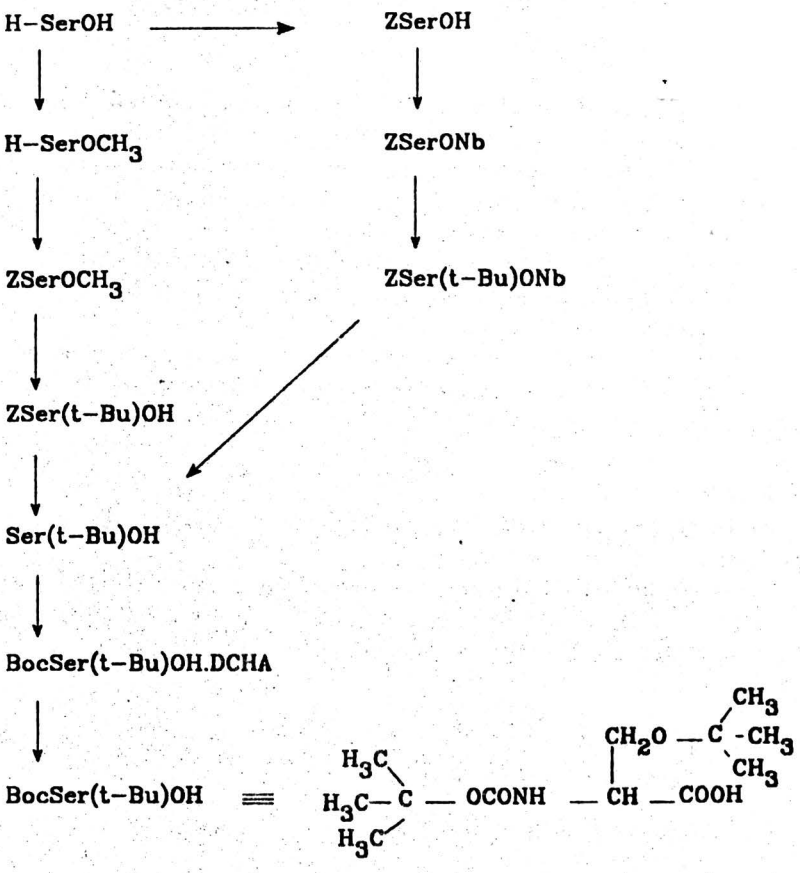
https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

Se înțelege că sintezele descrise comportă mai multe etape, deoarece chiar prepararea unei dipeptide cum ar fi **prolilglicinamida** necesită următoarele operații sintetice:



https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

Sinteza serinei protejate:



Studii recente au evidenţiat faptul că o serie de amide alchilate ale unor aminoacizi sau dipeptide protejate cu Z, reprezintă excelenţi agenţi de gelificare pentru alcani, alcooli, esteri, cetone, uleiuri şi alte lichide organice.

Menţionăm în acest sens benziloxicarbonilvalil-valiloctadecil amida:

Z Val-Val-$NHC_{18}H_{37}$

Z Gly-$NHC_{18}H_{37}$

Z Leu-Ala$NHC_{18}H_{37}$ etc.

Se constată că astfel de substanţe provenite din aminoacizi racemici nu sunt bune ca agenţi de gelificare, iar dipeptidele sunt preferate altor oligopeptide.

https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

PROTEJAREA ŞI DEPROTEJAREA FUNCŢIUNII HIDROXIL

Metodele de protejare ale alcoolilor, precum şi agenţii utilizaţi în acest scop sunt asemănătoare cu cele utilizate în cazul aminelor, având în vedere că şi alcoolii se alchilează, respectiv se acilează. Alcoolii reacţionează cu alţi electrofili, aşa cei primari şi secundari pot fi oxidaţi, iar cei terţiari sunt în special susceptibili la deshidratarea catalizată de acizi.

La tratarea cu PX_3, PX_5 sau ionul halogenură, -OH trebuie protejat.

Protejarea grupei hidroxil şi-a găsit o largă aplicare în special în chimia zaharidelor, gliceridelor şi steroidelor.

Deşi au fost elaborate un mare număr de metode şi reactivi de protejare ale alcoolilor, majoritatea se pot grupa în trei clase principale şi anume eteri, acetali şi esteri.

ETERI

Metil şi etileterii sunt compuşi stabili şi rezistenţi la condiţii blânde de deprotejare.

Metilarea grupelor hidroxilice ale zaharurilor şi altor alcooli se efectuează, de obicei, cu dimetilsulfat în soluţie de hidroxid de sodiu sau ICH_3 şi oxid de argint. Metilarea cu diazometan dă randamente bune şi este utilizată în cazuri speciale:

$$R-OH + CH_2N_2 \xrightarrow[0\text{-}10^{\circ}]{SiO_2} R-OCH_3$$

Se utilizează uneori trifluormetansulfonatul de metil:

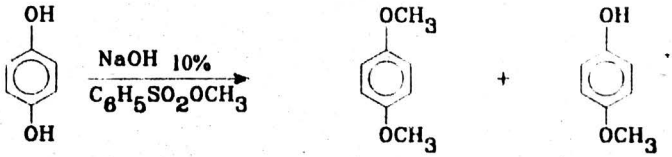
$$\text{Zaharuri} + CF_3SO_2OCH_3 \xrightarrow[80^{\circ}\quad 2.5\ h]{CH_2Cl_2,\ Py} \text{Zahar metilat 85-90\%}$$
Rd. 85-90%

Deprotejarea se poate realiza cu trimetiliodsilan:

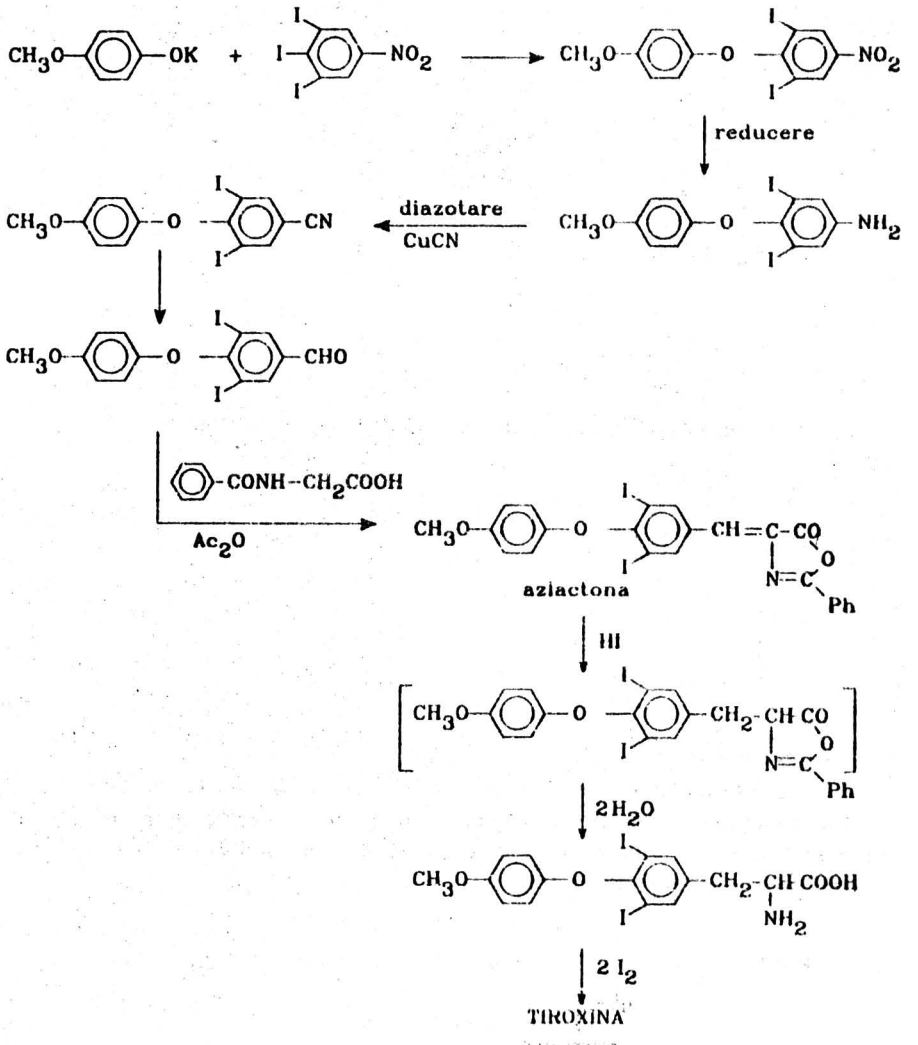
$$R-OMe \xrightarrow[CHCl_3]{(CH_3)_3SiI} [\ R-OSiMe_3\ 95\% + MeOSiMe_3 + RI + MeI\ ] \xrightarrow{H_2O} R-OH + MeOH$$

https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

În cazul protejării hidroxilului fenolic, se utilizează ca agent de metilare benzensulfonatul de metil respectiv p-toluensulfonatul de metil

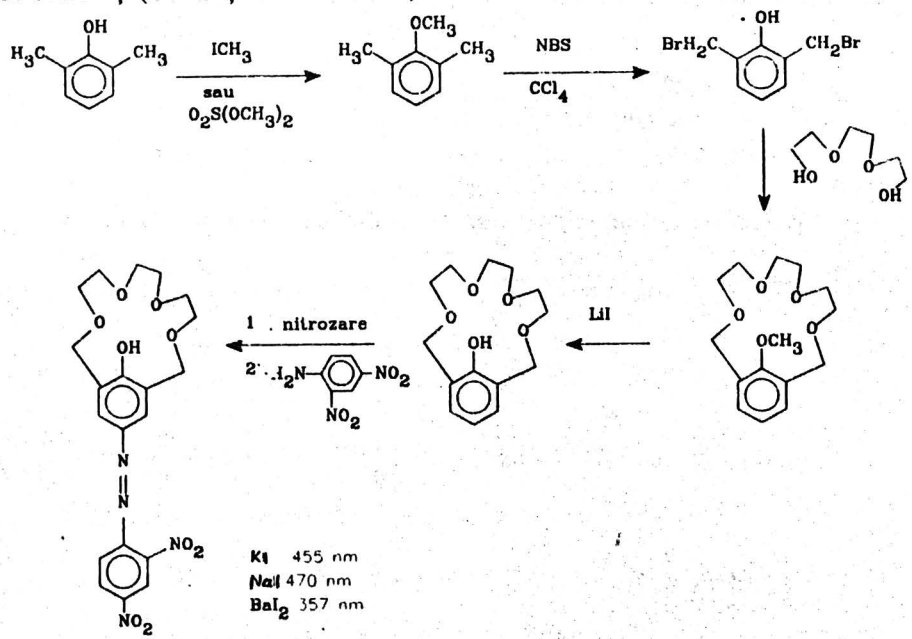


p-Hidroxianisolul se poate utiliza în continuare la sinteza tiroxinei:

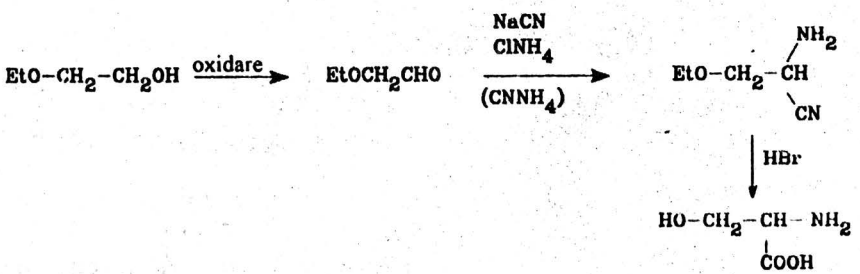


https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

Protejarea grupei hidroxil prin metilare a fost aplicată la sinteza unei noi clase de coloranți (cromo și fluoroionofori):

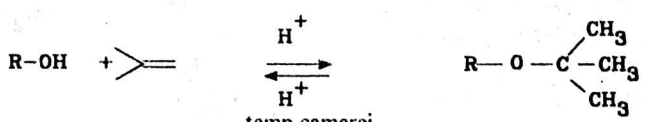


Sinteza serinei a fost realizată pornind de la etilcelosolv:



t-Butileterii

Grupa protectoare t-Bu este utilizată cu succes în chimia peptidelor pentru a proteja funcțiunea hidroxil din serină, treonină și 4-hidroxiprolină. t-Butileterii se prepară tratând o soluție sau suspensie de alcool în CH_2Cl_2 cu un exces de izobutenă, în prezența unui catalizator acid (BF_3, H_3PO_4):



t-Bu eterii sunt stabili în mediu alcalin și la hidrogenoliză catalitică, dar sunt scindați de acizi (ex. CF_3COOH, HBr/AcOH, 30 minute la temperatura camerei).

https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

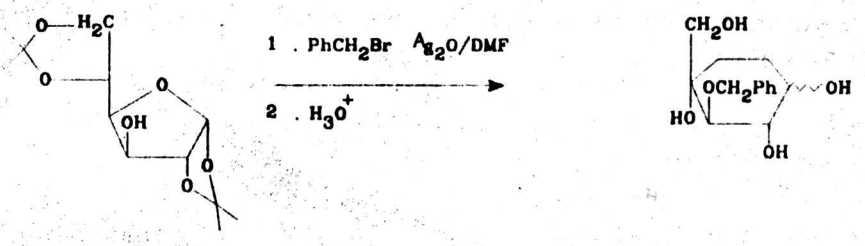
Benzileterii

Grupa benzil a fost utilizată foarte des pentru protejarea funcțiunii OH în chimia zaharurilor, nucleosidelor, ciclitolilor, glicerolului și a aminoacizilor.

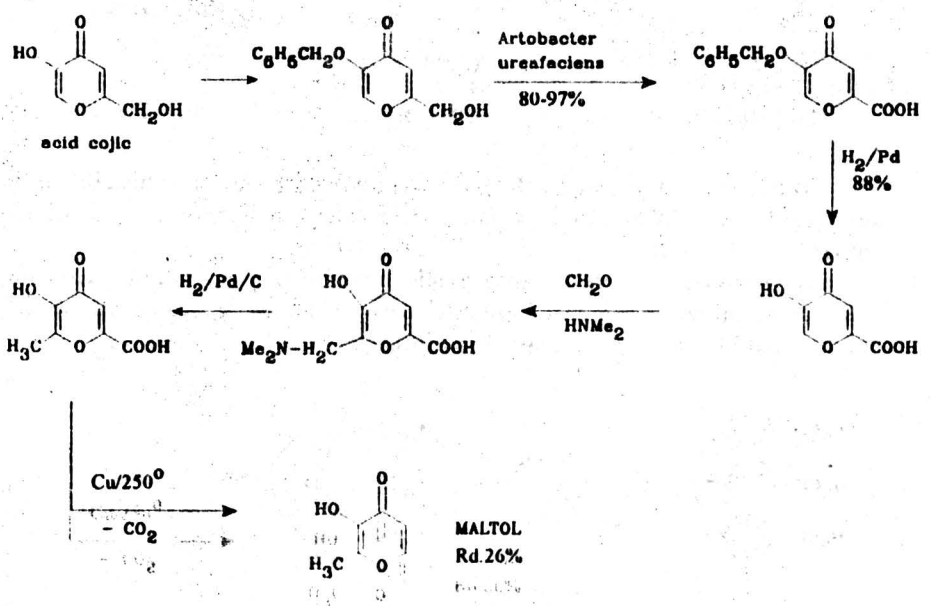
Benzilarea se face cu clorură sau bromură de benzil, la temperatura camerei, în prezență de baze (HNa, NaOH în DMF sau DMSO).

Benzileterii sunt stabili la alcalii și destul de stabili la hidroliză acidă, comparativ cu, de exemplu, grupele isopropilidenice sau benzilidenice. Ei sunt stabili la IO_4Na, $Pb(OAc)_4$, $LiAlH_4$, dar se scindează ușor la hidrogenarea catalitică în prezența Pd sau Na/EtOH, Na/NH_3 liq.

De exemplu 1,2-5,6 di-isopropiliden-α-D-glucofuranoza reacționează la temperatura camerei cu $PhCH_2Br$ în DMF în prezență de Ag_2O și după hidroliză acidă dă 3-O-benzil glucoza.

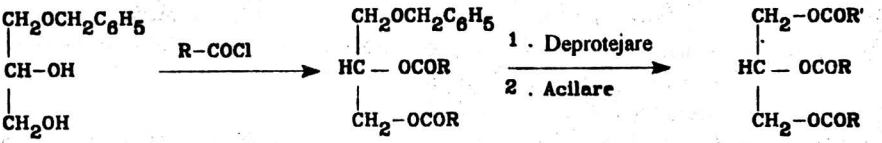


Protejarea prin benzilare a fost utilizată și la obținerea maltolului din acid cojic:



https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

Monobenzil eterul glicerolului a fost utilizat pentru sinteza unor gliceride:

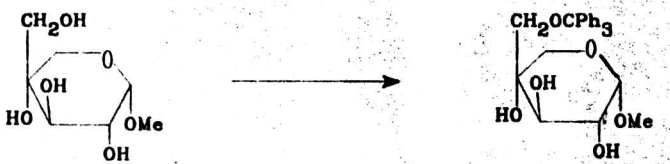


Tritileterii (Triarilmetileterii)

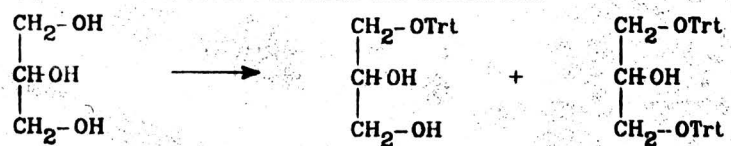
Grupa trifenilmetil (tritil) a fost larg utilizată în chimia zaharurilor, nucleosidelor şi gliceridelor pentru protejarea hidroxilului primar.

Se prepară din alcool şi clorură de tritil (trifenilclormetan), în piridină la temperatura camerei (sau mai sus).

Este folosită pentru blocarea selectivă a grupelor -OH primare în polioli. De ex. metil-α-D-glucopiranosida se transformă în 6-O-tritileterul, respectiv cu randament bun:

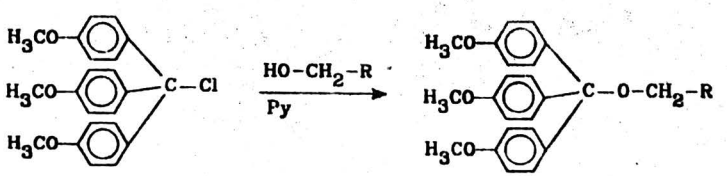


Glicerolul se tranformă în mono sau ditritileteri:



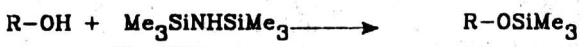
Tritileterii sunt stabili la alcalii şi alţi nucleofili, dar sunt instabili în mediu acid (acid acetic 80% la reflux sau ţinând câteva ore tritileterii adsorbiţi pe o coloană de silicagel).

La protejarea purindeoxiribonucleosidelor şi derivaţilor acestora, se recomandă utilizarea tri-p-anisilmetilclorurii deoarece deprotejarea se face în condiţii mai blânde şi mai repede decât grupa Trt:



https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

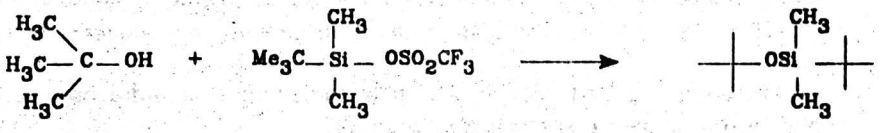
Trimetilsilileterii



Trimetilsilileterii sunt lichide termostabile, distilabile, fapt pentru care acești compuși pot fi analizați și identificați prin cromatografie gaz-lichid.

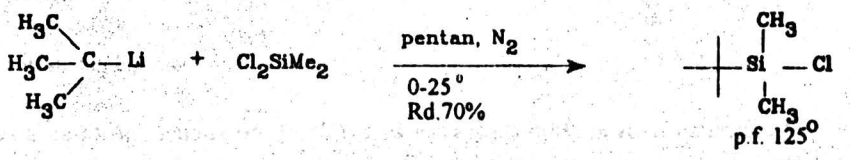
Deprotejarea are loc ușor încălzind silileterul în alcool apos, la reflux.

Cu ajutorul terțbutildimetilsilil-trifluormetansulfonatului se pot silila chiar alcooli terțiari sau secundari slab reacționabili:



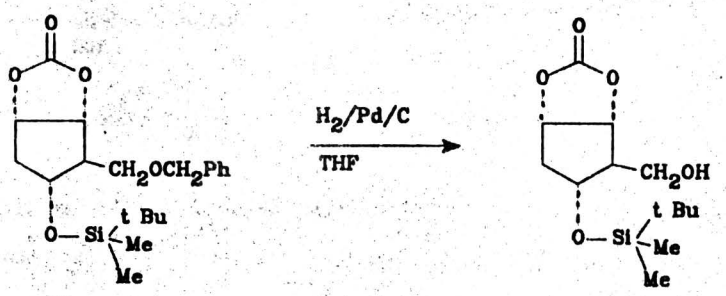
t-Butildimetilsilileterii sunt de aprox. 10^4 ori mai stabili la hidroliză decât trimetilsilieterii.

Alt agent pentru introducerea grupei dimetilterțbutilsilil se prepară în felul următor:



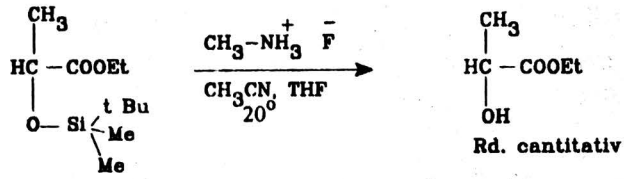
Pentru sililări se utilizează imidazolul, ca și catalizator iar solvent DMF.

Acești derivați sunt stabili la baze apoase și alcoolice în condiții normale, utilizate la hidroliza acetaților, de asemenea la hidrogenoliză (H_2/Pd):



Comparativ cu tetrahidropiranileterii, acești derivați nu posedă centru chiral, fiind compuși cristalini, pretându-se la gaz cromatografie și spectrometrie de masă. Ei pot fi deprotejați cu ionul F^-:

https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

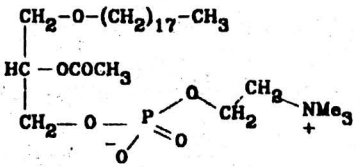


Rd. cantitativ

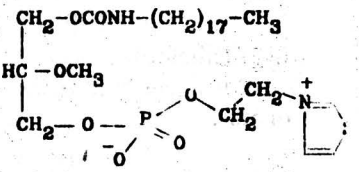
Fluorura de metilamoniu poate fi înlocuită la astfel de deprotejări cu fluorură de tetrabutilamoniu.

Factorul de activare al plachetelor sanguine (PAF), a cărui structură a fost stabilită în anul 1979, este cel mai puternic agregant plachetar, acționând în conc. 10^{-10}–10^{-12} M. Este mediator în multe boli umane, prin legare de receptori specifici.

Antagoniști ai PAF-ului ar fi utili la tratamentul astmului bronșic, șocului septic, boli inflamatorii și respingere de grefe:

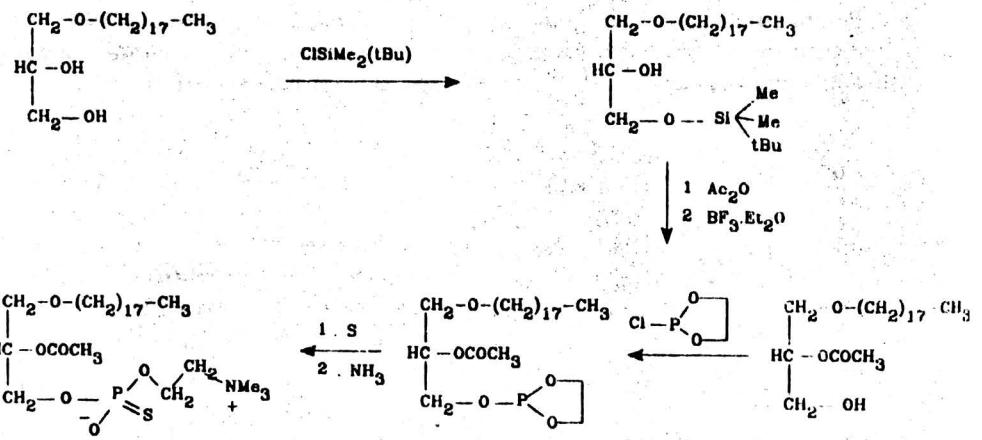


P.A.F.



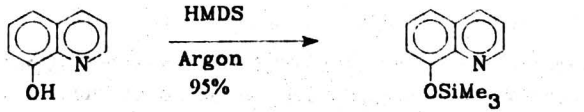
antagonist de P.A.F.

La sinteza unor analogi de PAF a fost utilizat, cu succes, protejarea -OH prin sililare:



Modificarea compușilor biologic activi prin sililare duce la mărirea lipofilicității. Moleculelor biologic active conținând grupe funcționale hidrofile prin sililare le crește lipofilicitatea. Ele hidrolizează scindând legătura Si-O și Si-N în condițiile din celule, eliberând produsul biologic activ, deci pot fi privite ca promedicamente.

https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

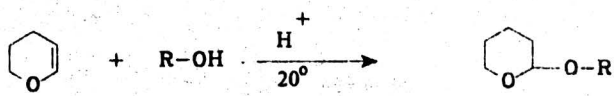


LD_{50} 205 mg/kg

LD_{50} 141 mg/kg
activ. neurotropica

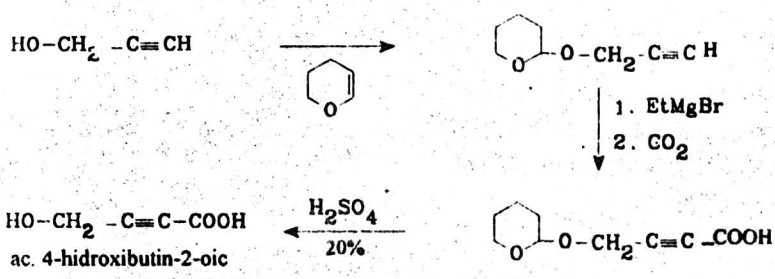
Tetrahidropiranileterii

Se obţin din alcool şi 2,3-dihidro-4H-piran.



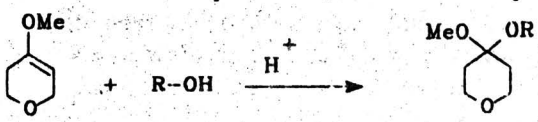
Se utilizează pentru protejarea hidroxililor din clasa steroidelor, nucleosidelor, zaharurilor, gliceridelor, ciclitolilor şi în chimia peptidelor.

S-a utilizat şi pentru blocarea funcţiunii -OH din molecula alcoolului propargilic:



Tetrahidropiranileterii asigură protecţie faţă de BuLi, $NaNH_2$, R-MgX, EtONa, HNa. Se deprotejează prin hidroliză acidă.

În cazul alcoolilor optic activi, se utilizează la protecţie:



Esterii acizilor carboxilici şi ai altor acizi

O metodă generală de protejare a funcţiunii hidroxil, faţă de reacţiile care au loc în mediu acid sau neutru, este transformarea lor în acetaţi sau alţi esteri carboxilici.

Esterificarea se poate face în condiţii blânde la temperatura camerei, cu anhidride acide sau cloruri acide în piridină.

Îndepărtarea grupei protectoare putându-se face în condiţii bazice, dar şi prin hidroliză acidă sau alcalină.

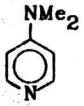
Se poate face uneori o deacilare selectivă a di- şi poliesterilor, în funcţie de efectele sterice, electronice şi alţi factori, iar metodele enzimatice de deprotecţie sunt la fel de utile.

https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

Acetații

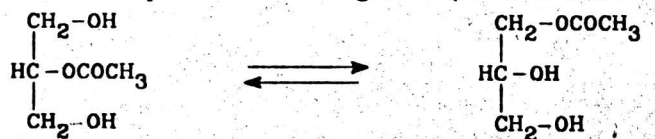
Acetații au o utilizare mult mai frecventă decât alți esteri pentru protejarea alcoolilor. Ca agenți de acetilare se utilizează frecvent anhidrida acetică, clorura de acetil, cetena (CH_2=C=O).

Acetilarea alcoolilor terțiari, în soluție de Et_3N are loc rapid în prezența catalitică a 4-Dimetilaminopiridinei (în absența acestei substanțe acetilarea merge foarte încet).

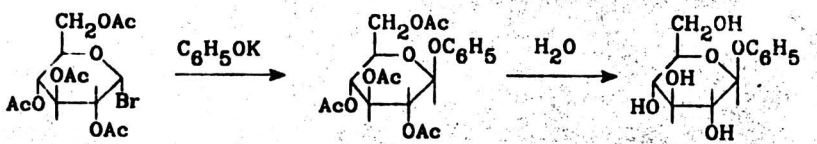


Menționăm de asemenea posibilitatea migrării grupei acetil în clasa steroidelor, gliceridelor și zaharurilor.

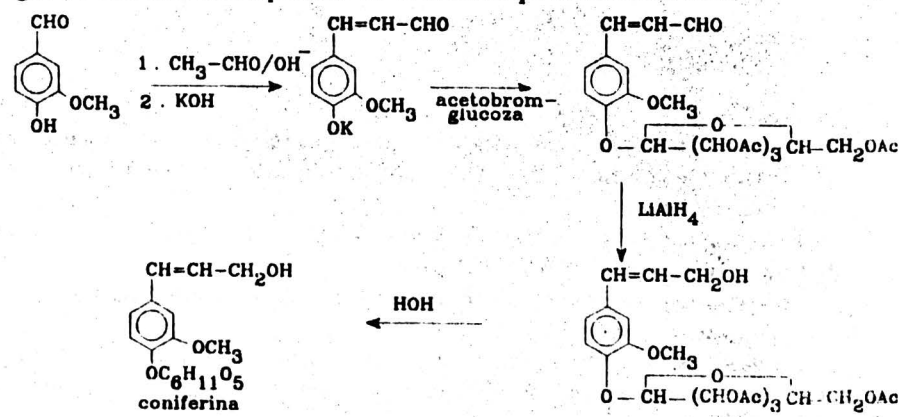
De ex. 2-O-acetilglicerolul izomerizează ușor la un amestec de echilibru constituit în mare parte de 1-O-acetilglicerol (în mediu neutru sau slab alcalin):



O sinteză generală a glucozidelor fenolice se bazează pe reacția dintre acetobromoglucoză și fenoxizi de potasiu. Tetraacetil-β-glucozidul se deacetilează prin hidroliză bazică:

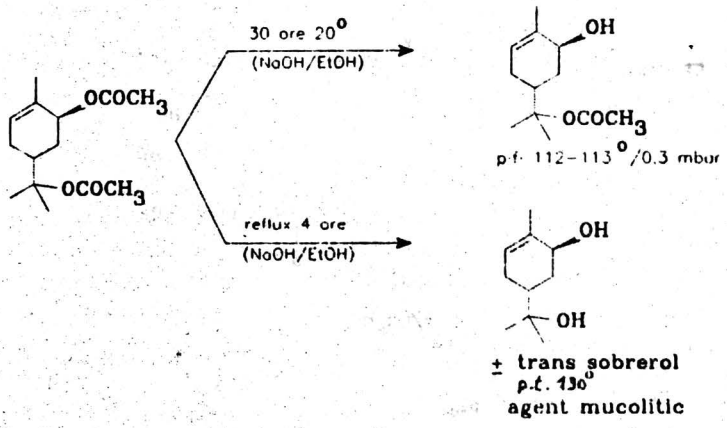


Coniferina, substanță izolată din sucul cambial al coniferelor și din sparanghel, a fost sintetizată pornind de la vanilină pe următoarea cale:



https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

Un exemplu de deprotejare selectivă este tratarea sobreroldiacetatului (obținut din (±)α-pinen prin electrosinteză) cu NaOH 8% în etanol:

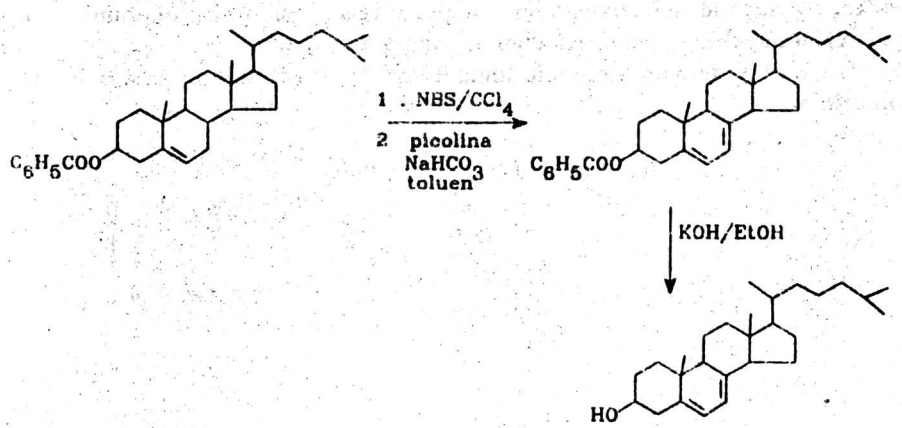


Benzoați și p-nitrobenzoați

Benzoilarea are loc prin tratarea substratului cu anhidridă benzoică sau clorură de benzoil respectiv clorură de p-nitrobenzoil, în piridină.

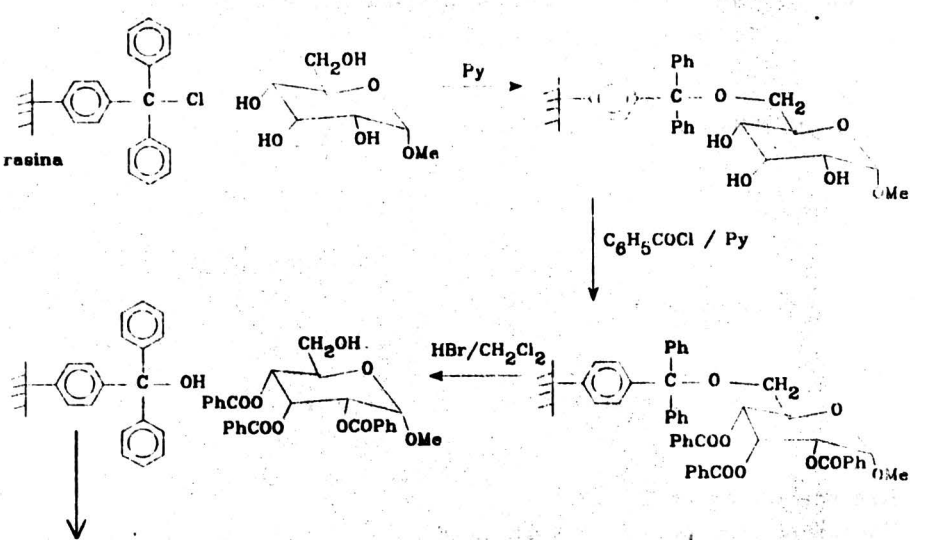
Grupa benzoil migrează mai greu decât grupa acetil, iar debenzoilarea are loc mai ușor decât deacetilarea.

Protejarea hidroxilului sterolic prin benzoilare este preferată acetilării atunci când se urmărește sinteza provitaminelor D:



https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

Protejarea hidroxilului glucidic prin benzoilare a fost utilizată în următoarea sinteză:

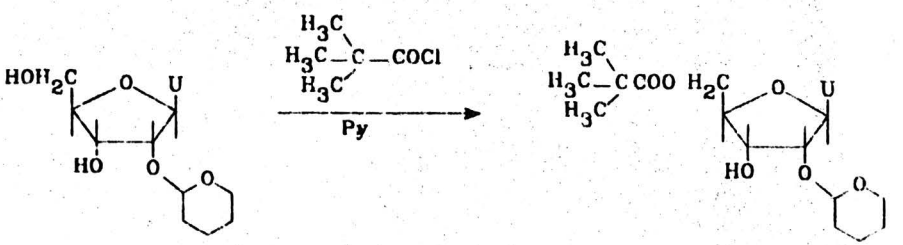


se poate recicla
şi nu mai este necesar de a separa produsul ţintă de trifenilcarbinol prin cromatografie preparativă.

Alţi esteri carboxilici

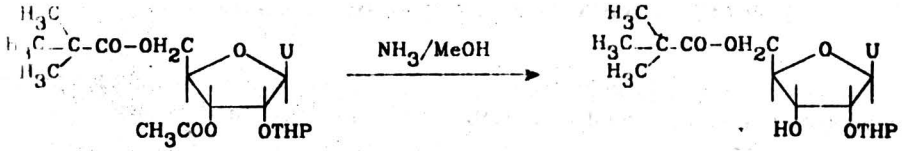
În chimia nucleosidelor este utilizată şi grupa protectoare pivaloil (trimetilacetil) arătând selectivitate în reacţie, probabil datorită volumului său mare, astfel că timidina se esterifică doar în poziţia 5'.

La fel şi 2'-O-tetrahidropiraniluridina trece în 2'-O-tetrahidropiranil 5'-O-pivaloil uridina:



Deoarece pivaloilesterii sunt stabili la NH_3/MeOH spre deosebire de acetaţi, se poate realiza o deprotecţie selectivă:

https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro



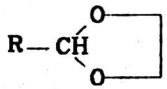
THP = tetrahidropiranil
U = uracil

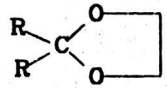
Grupa pivaloil se deprotejează cu CH_3NH_2 în mediu apos sau alcool-apos. Dacă protejarea hidroxilului din poziția 5' se face cu clorură de cloracetil (sau cu acid monocloracetic în prezență de DCC) sau anhidridă monocloracetică în Py, deprotejarea se poate face în condiții blânde prin încălzire cu tiouree în etanol sau chiar cu piridină-apă la temperatura camerei.

https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

PROTEJAREA SISTEMELOR GLICOLICE

Există adesea dorința să protejăm 1,2- și 1,3-dioli (sisteme glicolice), ceea ce se poate realiza folosind acetali sau cetali ciclici (dioxolani sau dioxani):



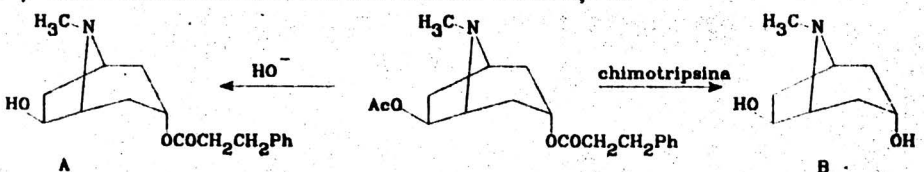


Acetalii ciclici și cetalii se formează prin reacția diolului cu un compus carbonilic, în prezența unui catalizator acid. Acești compuși asigură protejarea față de O-acilare sau alchilare (în mediu neutru sau alcalin), reducere cu $LiAlH_4$, Na/Hg precum și a unor oxidanți CrO_3/Py; $NaIO_4$, $Pb(OAc)_4$ < 80°C; $KMnO_4/OH^-$.

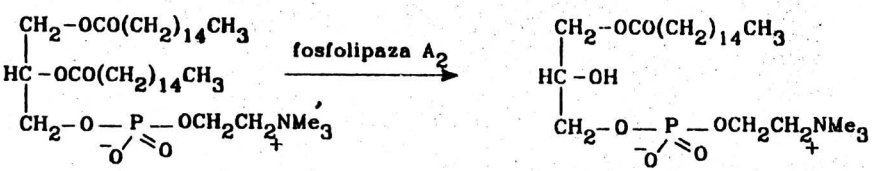
În cadrul chimiei grupelor protectoare, folosirea grupelor enzim-specifice adaugă o nouă dimensiune controlului.

De ex. grupele hidroxilice protejate a diesterului tropanic de mai jos, se constată că 6 α-esterul este mai sensibil la hidroliza bazică ducând la produsul A atunci când este tratat cu un echivalent de hidroxid.

Spre deosebire de acesta, chimotripsina atacă numai 3-β-dihidrocinamilesterul formând exclusiv substanța B.

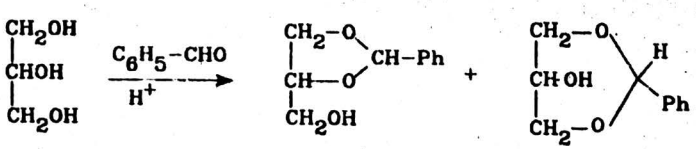


Cu ajutorul fosfolipazei A_2 se constată o hidroliză regiospecifică a poliesterului (fosfolipidei) de mai jos atunci când este hidrolizat doar -OH secundar:



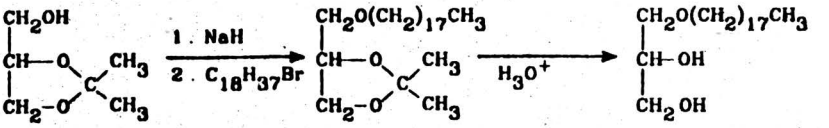
Acetalii ciclici și cetalii se scindează în mediu acid.

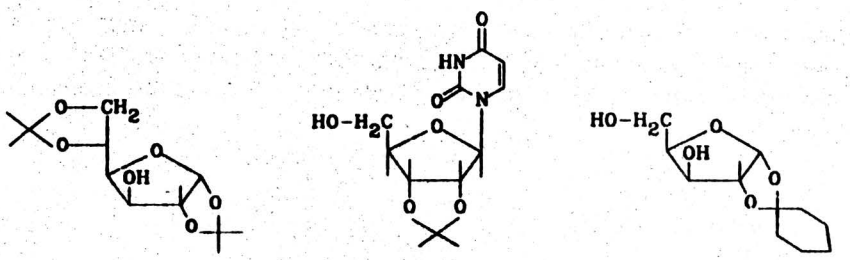
Metilen acetalii sunt mai stabili la hidroliză acidă decât etiliden și izopropiliden derivații. Benziliden acetalii se utilizează adesea în chimia lipidelor și zaharurilor.



https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

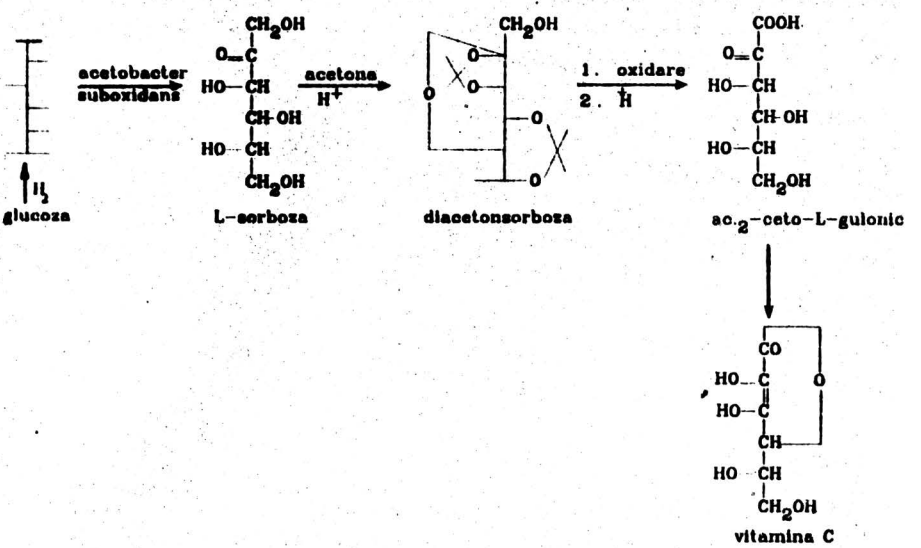
Izopropiliden cetalii s-au utilizat mai frecvent decât alți acetali și cetali la protejarea sistemelor glicolice.





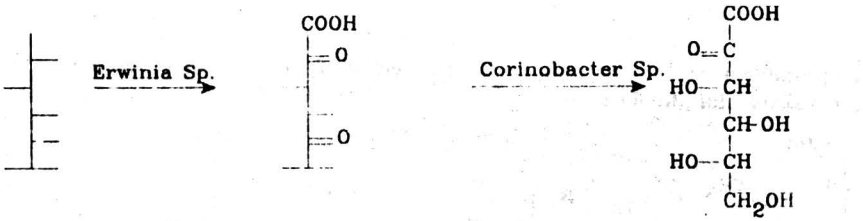
Ciclohexiliden cetalul este de trei ori mai stabil la hidroliză acidă comparativ cu izopropiliden cetalul corespunzător.

Izopropiliden cetalii se utilizează în sinteza industrială a vitaminei C:



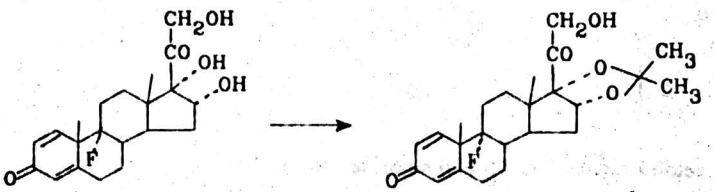
Acidul 2-ceto-L-gulonic se poate obține și prin procese biotehnologice moderne:

https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

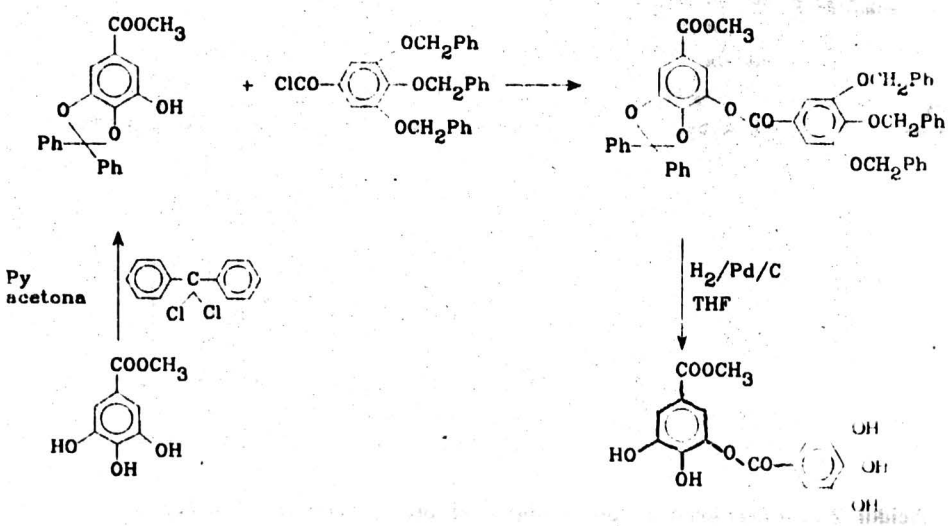


glucoza ac 2,5-dioxo-D-gluconic ac 2-ceto-L-gluconic

Triamcinolona sintetizată prin hidroxilarea în poziția 16α a 9α-fluorprednisolonei cu specii de Streptomyces este un antiinflamator de 3-4 ori mai intens decât hidrocortizona. Prin trecere în acetonida respectivă, triamcinolona devine și mai activă:

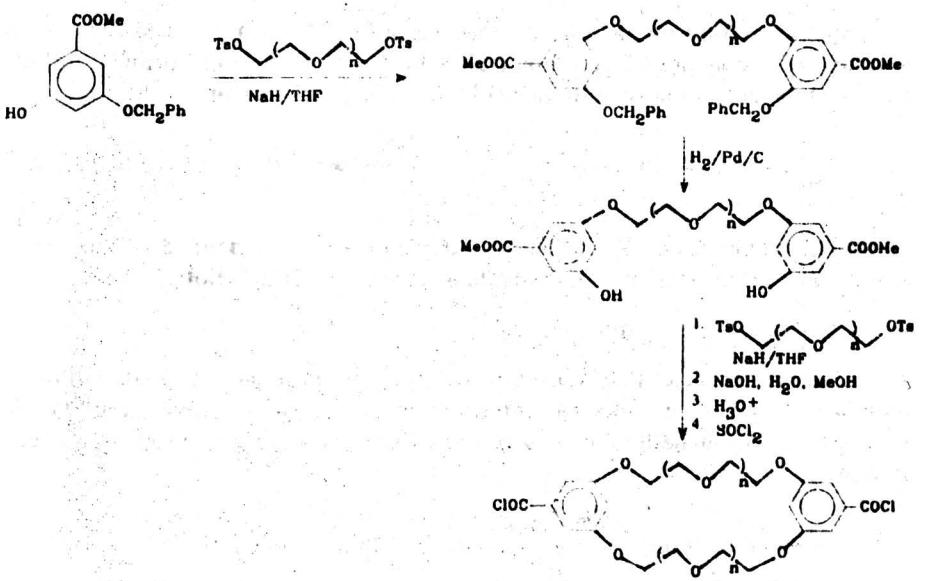


Difenilmetilen eterul (difenilmetilencetalul) poate fi îndepărtat prin hidrogenoliză sau cu CH_3COOH fierbinte. A fost utilizat pentru protejarea hidroxililor fenolici în sinteza m-digalatului de metil:



https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

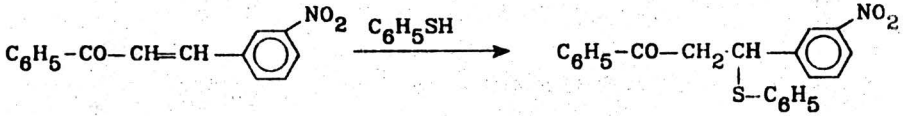
În vederea sintezei unei cloruri acide utilizate ca intermediar pentru obținerea unor molecule gazdă în chimia supramoleculară au fost parcurse următoarele etape:



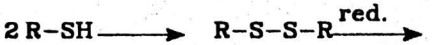
https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

METODE DE PROTEJARE ŞI DEPROTEJARE A TIOLILOR (R-SH), TIOETERILOR (R-S-R) ŞI A UNOR COMPUŞI CONŢINÂND SELENIU ŞI TELUR

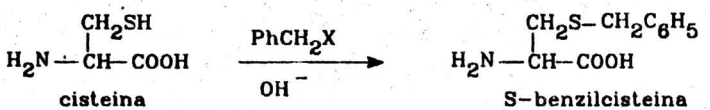
Spre deosebire de alcooli, mercaptanii sunt nucleofili puternici, iar în cazul aminoacizilor concurează cu grupa NH_2 faţă de agenţi acilanţi, formând tiolesteri. Ei se alchilează uşor şi se adiţionează la dubla legătură activată:



Faptul că se oxidează uşor, chiar cu oxigenul din aer, dând disulfuri, această reacţie poate fi utilizată ca o metodă de mascare a funcţiunii tiol:

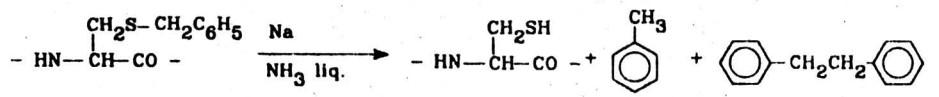


Una dintre cele mai obişnuite metode de protejare a tioalcoolilor este alchilarea. Deoarece tioeterii inferiori se deprotejează mai greu la tiolii corespunzători, benziltioeterii sunt mai preferaţi pentru protejarea acestei funcţiuni:

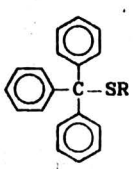


Rezistenţa grupei S-benzil la acidoliză o face potrivită pentru protejarea semipermanentă, deoarece rezistă la condiţiile în care de ex. grupele Z sau Boc sunt scindate. Grupa protectoare S-benzil este scindată doar de acizii foarte puternici, ca HF lichid sau mai bine HF în amestec cu anisolul. Anisolul acţionează ca un "măturător" de cationi, prevenind polimerizarea $C_6H_5CH_2F$ sau atacul acesteia asupra OH-ului tirozinei (în cazul în care Tyr este prezentă în polipeptidă).

Deprotejarea se face şi prin reducere cu Na/NH_3 liq.

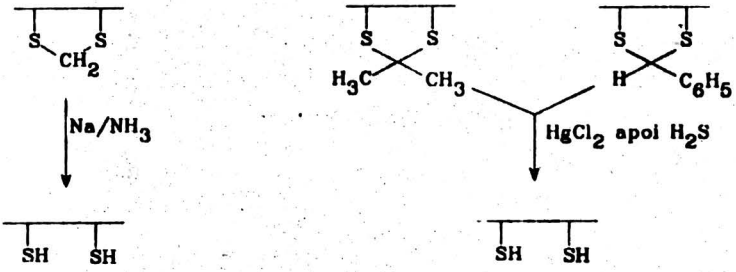


Pentru protejarea tiolilor se utilizează şi tritilarea. Deprojarea tritilderivaţilor se face cu HCl în $CHCl_3$ sau Na/NH_3.

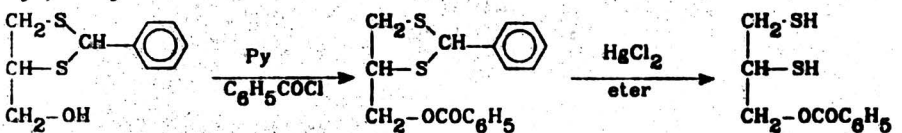


https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

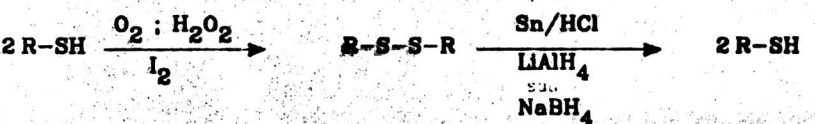
Ditiolii, la fel ca și diolii, au fost protejați ca S,S'metilen, S,S'izopropiliden și S,S'benziliden derivați obținuți prin tratarea 1,2-ditiolilor cu CH_2O, acetonă sau C_6H_5CHO.



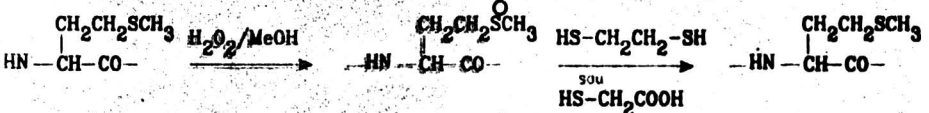
Menționăm că tiocetalii și tioacetalii sunt rezistenți la hidroliză, fiind deprotejați cu ajutorul sărurilor de mercur.



Un tiol se poate proteja și prin trecere în disulfură, care apoi se poate reduce din nou:



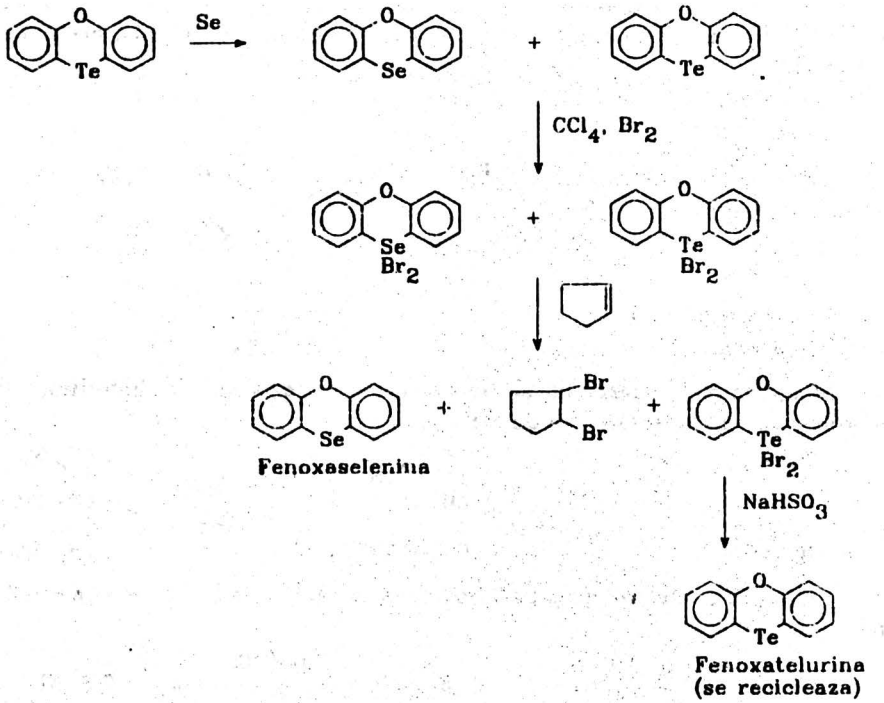
Tioeterii se pot proteja prin oxidare la sulfoxidul corespunzător. De ex. metionina într-o peptidă:



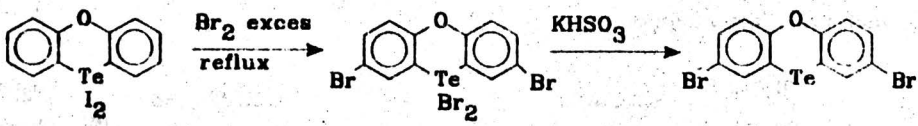
Fenoxatelurina prin tratare cu S trece într-un amestec de fenoxaselenină și fenoxatelurină nereacționată. Prin bromurarea amestecului se obțin dibromderivații corespunzători, care se pot separa, la rândul lor, cu ciclopentenă.

Fenoxatelurin-10,10-dibromura spre deosebire de fenoxaselenin-10,10-dibromură nu reacționează cu ciclopentena, separându-se (prin filtrare) de fenoxaselenina rezultată din reacție:

https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro



Fenoxatelurin-10,10-diiodura se poate bromura în nucleul aromatic. Prin deprotecție la telur se obține 2,8-dibromfenoxatelurina.

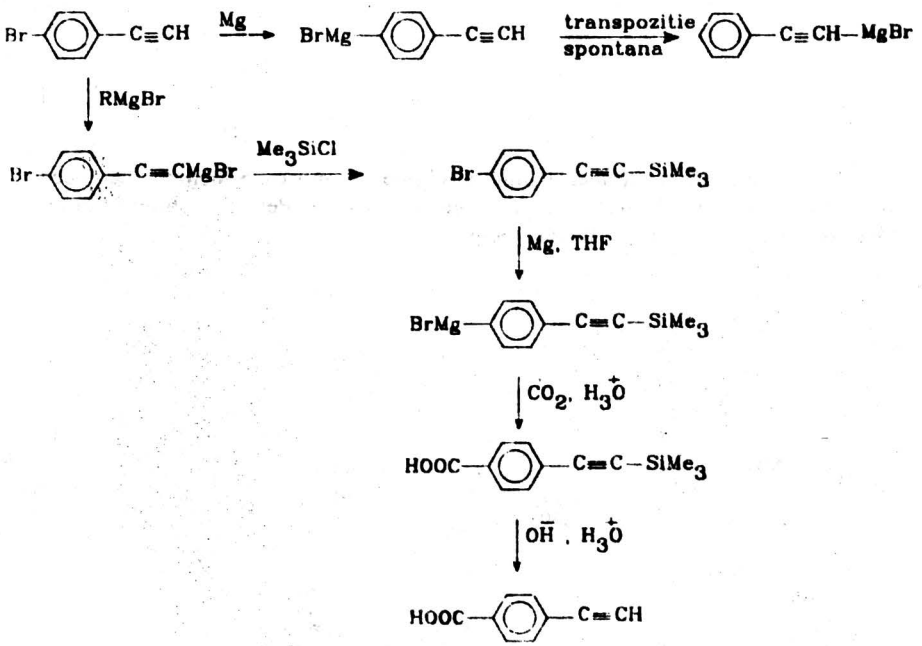


https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

PROTEJAREA ŞI DEPROTEJAREA LEGĂTURII C-H

Protejarea legăturii C-H acetilenice

Hidrogenul terminal acetilenic trebuie adesea protejat în sintezele cu compuşi organo-metalici datorită relativ marii acidităţi a atomului de H etinilic.



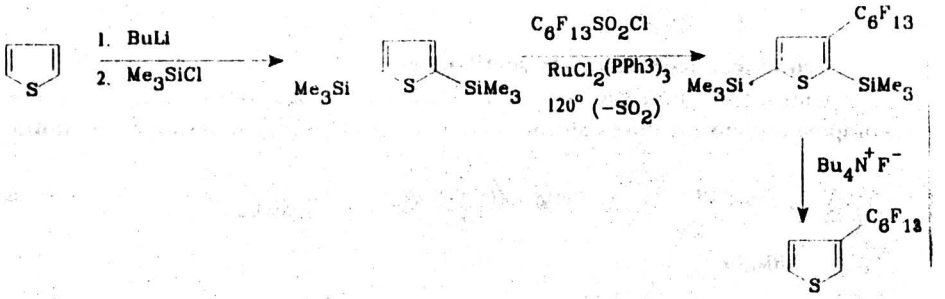
Protejarea legăturii CH aromatice

S.E. constituie punctul de plecare pentru sinteza multor compuşi aromatici şi hetarilici simpli, substituţia având loc în punctul cu cea mai mare densitate electronică din ciclu (conform regulilor substituţiei electrofile).

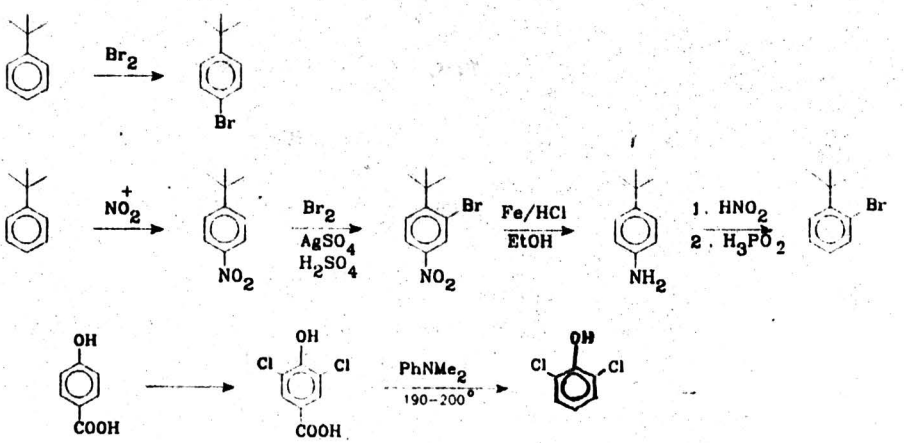
Dacă însă dorim ca noul substituent să fie orientat în altă parte, atunci locul cel mai reactiv trebuie protejat de către o grupă care să fie la momentul oportun îndepărtată.

De exemplu, se poate realiza o sinteză regioselectivă a 3-perfluoroalchil tiofenului în felul următor:

https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro



Prin bromurarea t-butilbenzenului se obține p-brom t-butilbenzen, deoarece are loc o substituție electrofilă normală în poziția para. Pentru a obține o-brom t-butilbenzen se parcurg următoarele etape:

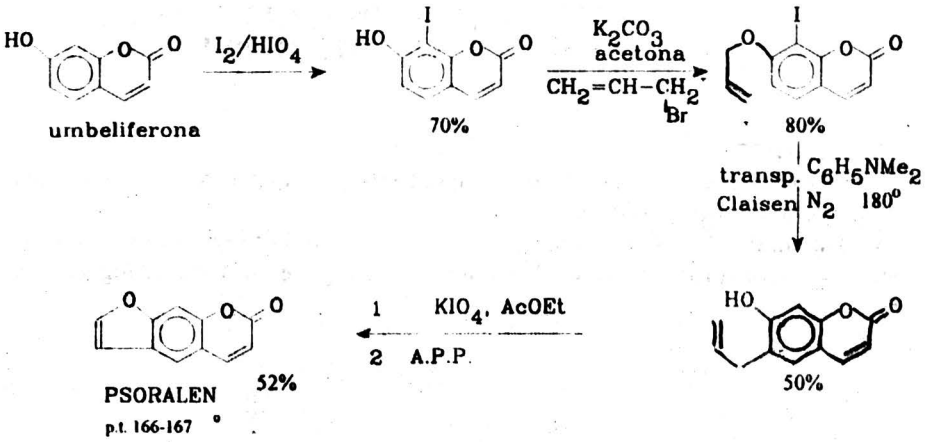


Blocare cu iod

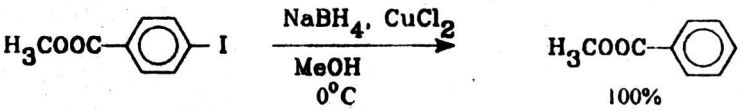
Se introduce ușor și se elimină apoi din poziția 8.

Psoralenul și derivații utilizați în controlul leucodermiei (vitiligo). Psoralenul este și fotosensibilizator.

https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro



Alt exemplu:



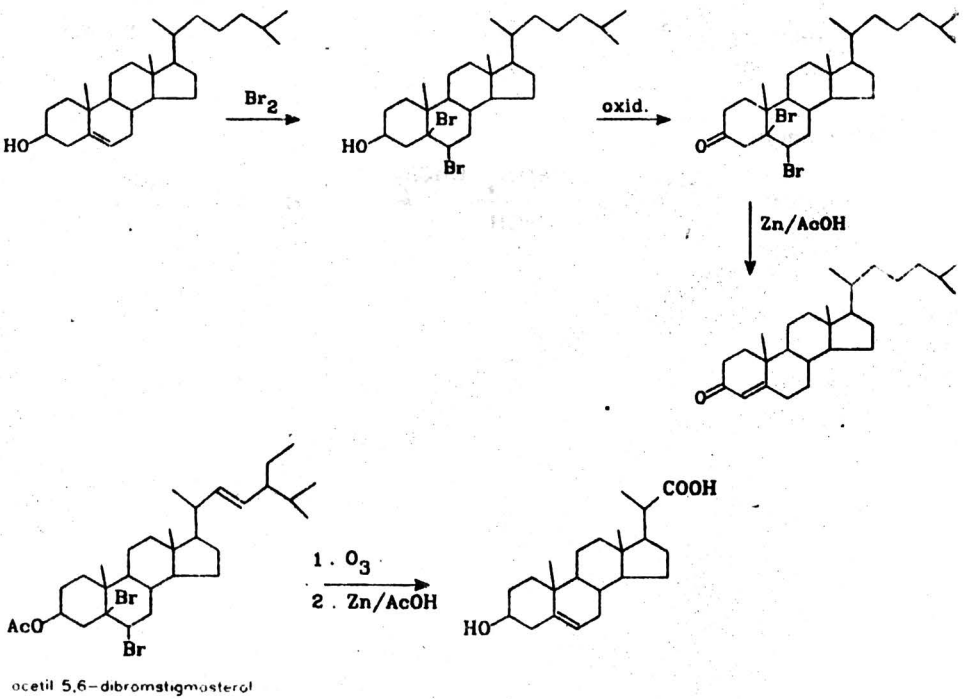
https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

PROTEJAREA ŞI DEPROTEJAREA LEGĂTURILOR C-C MULTIPLE

OLEFINE

Olefinele sunt susceptibile la atacul agenţilor oxidanţi sau reducători sau dau reacii de adiţie cu diverşi reactivi.

Încă în anul 1906 Windaus protejează dubla legătură din colesterol împotriva agenţilor oxidanţi prin trecere în dibromură, apoi regenerează dubla legătură cu Zn/H^+.

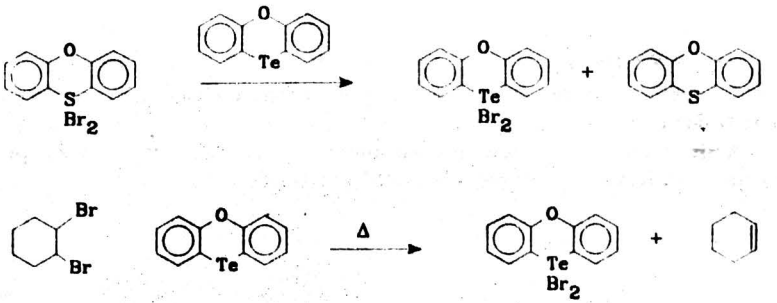


acetil 5,6-dibromstigmasterol

Multe olefine Δ^6 steroidice au fost protejate ca dibromuri în timpul reacţiei în altă parte a moleculei cu O_3, OsO_4, $KMnO_4$, CrO_3. Regenerarea se face cu Zn/AcOH; $(RO)_3P$, $SeNa_2$, Na/Hg.

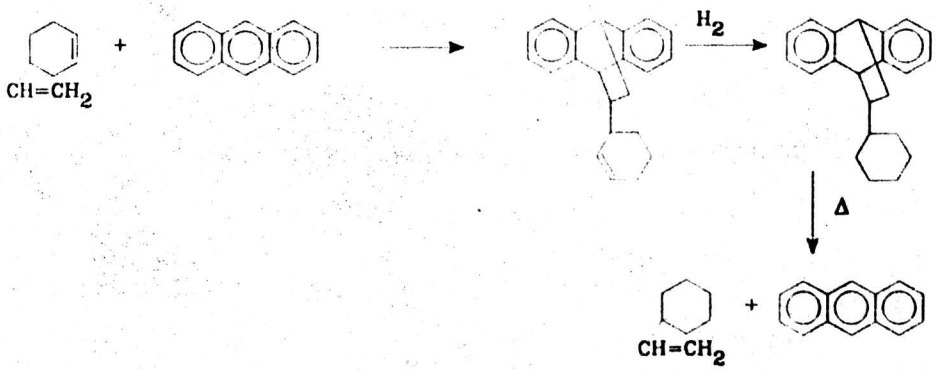
Deprotejarea derivaţilor dihalogenaţi geminali sau vicinali se poate face şi cu fenoxatelurină.

https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

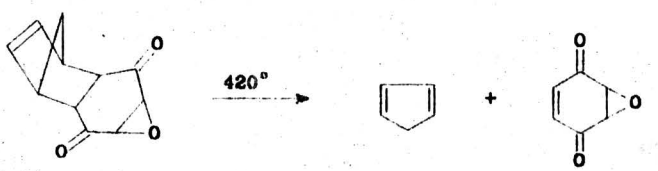


Ţinând cont de reversibilitatea reacţiei Diels-Alder, aducţii dienici pot fi utilizaţi la protejarea olefinelor.

Astfel, 4-vinilciclohexena a putut fi redusă la vinilciclohexan prin protejarea grupei vinilice ca aduct cu antracenul. Reacţia retro Diels-Alder, deci deprotejarea, are loc termic.



Alder a monoepoxidat diverse benzochinone sub forma aducţilor acestora cu ciclopentadiena.



Se ştie că olefinele pot forma complecşi cu unele metale. Acetatul mercuric poate forma complecşi cu poliolefine, în mod selectiv, iar deprotejarea se face prin tratare cu acizi.

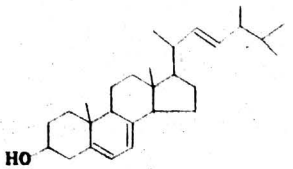
Astfel de complecşi au fost utilizaţi la separarea unor acizi nesaturaţi din amestecuri.

https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

DIENE CONJUGATE

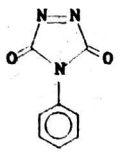
Dienele conjugate pot fi protejate prin reacție cu dienofile, iar regenerarea poate fi făcută prin piroliză.

Astfel, aductul ergosterolului cu anhidrida maleică a fost utilizat pentru a proteja diena față de agenți reducători sau de oxidare.

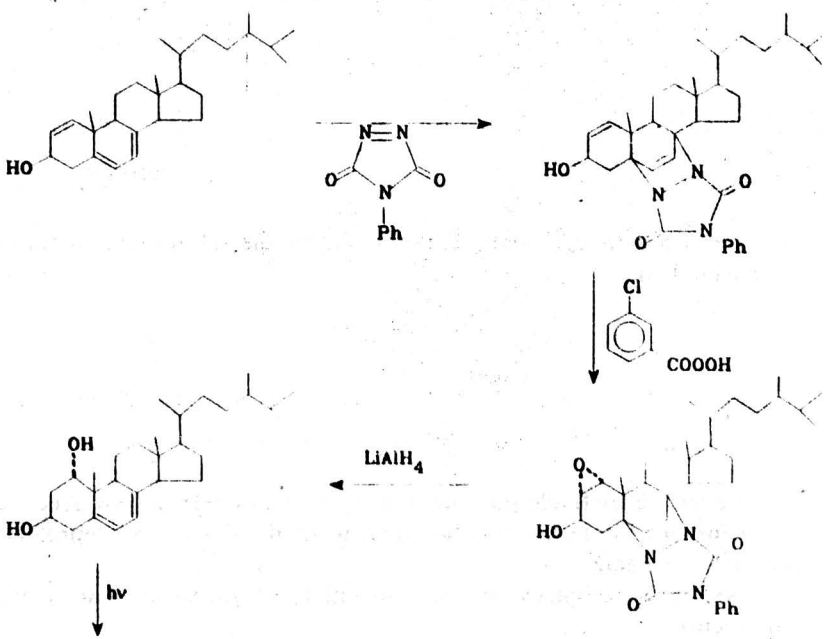


Ergosterol

În locul anhidridei maleice se poate utiliza 4-fenil-1,2,4-triazolin-3,5-diona.



Substanța a fost utilizată și la sinteza vitaminei 1α OH D_3.

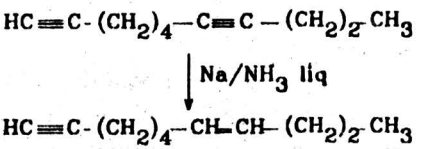


1α OH D_3

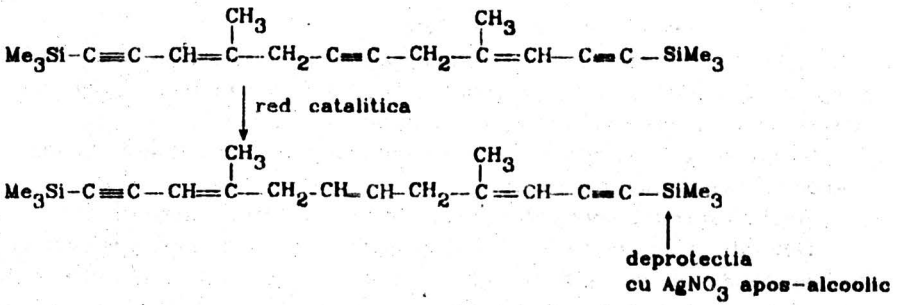
https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

ACETILENE

Poliacetilenele arată o oarecare selectivitate în reacțiile acestora. Acetilenele terminale se pot proteja prin intermediul sărurilor de sodiu ale acestora, în timpul reducerii acetilenelor disubstituite folosind Na/NH_3 liq:



sau prin sililare:



Neprotejată se reduce preferențial acetilena monosubstituită.
Bromurarea decurge asemănător.

https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

PROTEJAREA ȘI DEPROTEJAREA COMPUȘILOR CARBONILICI

Funcțiunea carbonil, prezentă în aldehide și cetone, este una dintre cele mai utilizate în sinteza organică, fapt pentru care trebuie protejată față de atacul celor mai diversi reactivi ca nucleofili puternici sau moderați, incluzând reactivi organo-metalici, agenți reducători și unii oxidanți.

Ținând cont de ordinea reactivității compușilor carbonilici: aldehide aromatice > aldehide aromatice > cetone aciclice > ciclohexanone > ciclopentanone > cetone α,β-nesaturate sau cetone α,α-disubstituite >> cetone aromatice, este posibilă protejarea selectivă a unei grupe carbonilice în prezența alteia mai puțin reactivă.

Acetali și cetali, tioacetali și tiocetali

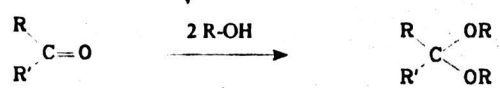
Cele mai utilizate grupe protectoare pentru protejarea compușilor carbonilici o reprezintă acetalii și cetalii aciclici și ciclici, precum și compușii corespunzători cu sulf, respectiv tioacetalii sau tiocetalii aciclici și ciclici.

Grupa protectoare se introduce tratând compusul carbonilic în prezența unui acid cu un alcool, diol, tiol sau ditiol.

Acetalii și cetalii sunt stabili față de baze, nucleofili și hidruri.

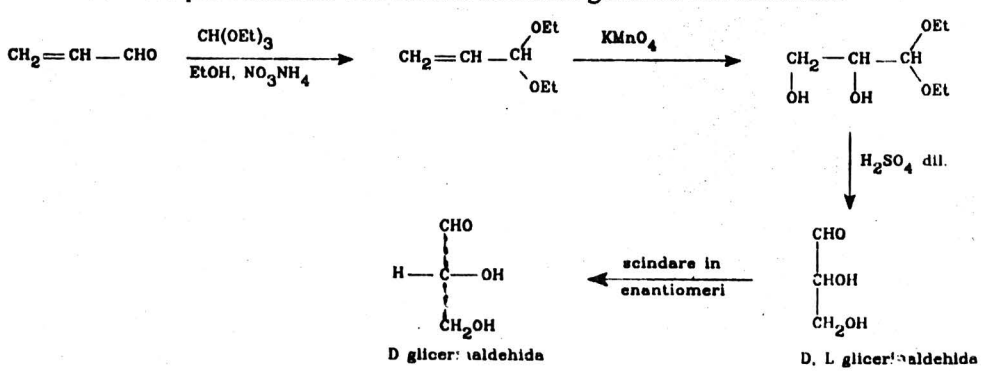
Derivații cu oxigen sunt stabili față de mulți agenți oxidanți, pe când analogii lor conținând sulf sunt scindați. Acetalii sunt ușor scindați, la hidroliză acidă, în timp ce tiocetalii sunt mai stabili. Tioacetalii și tiocetalii sunt scindați în condiții neutre, cu ajutorul sărurilor de Hg^{II}, Ag^{I}, Cu^{II}.

Dialchil acetali și cetali

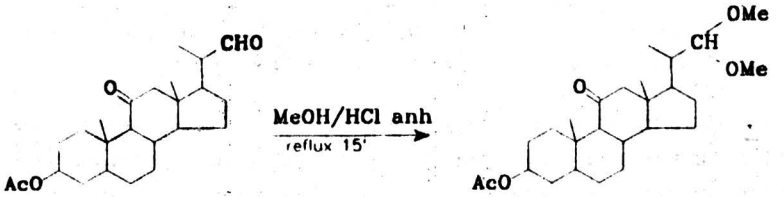


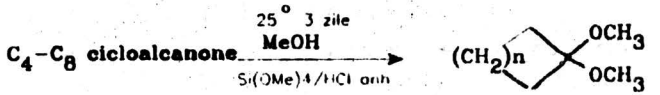
Dialchilacetalii se formează ușor din aldehide , iar dialchilcetalii numai cu cetone reactive (neîmpiedicate steric). Se formează prin reacție cu alcooli în cataliză acidă sau cu esteri ortoformici.

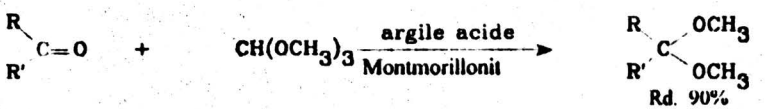
Un exemplu edificator este sinteza aldehidei glicerice din acroleină:

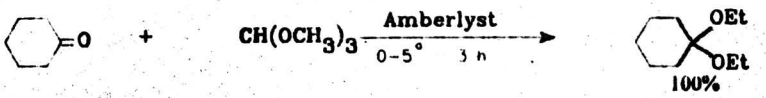


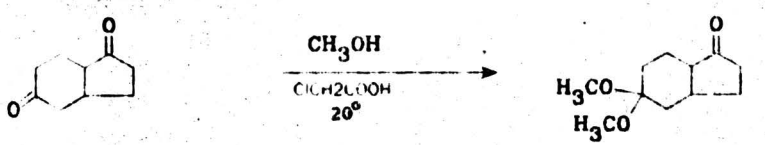
https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

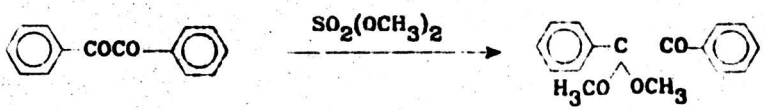


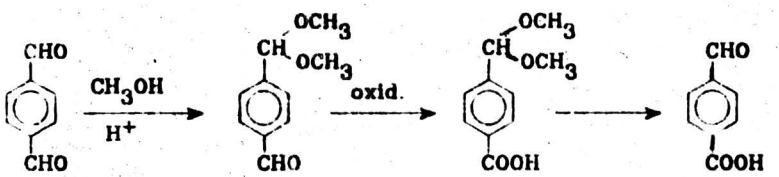












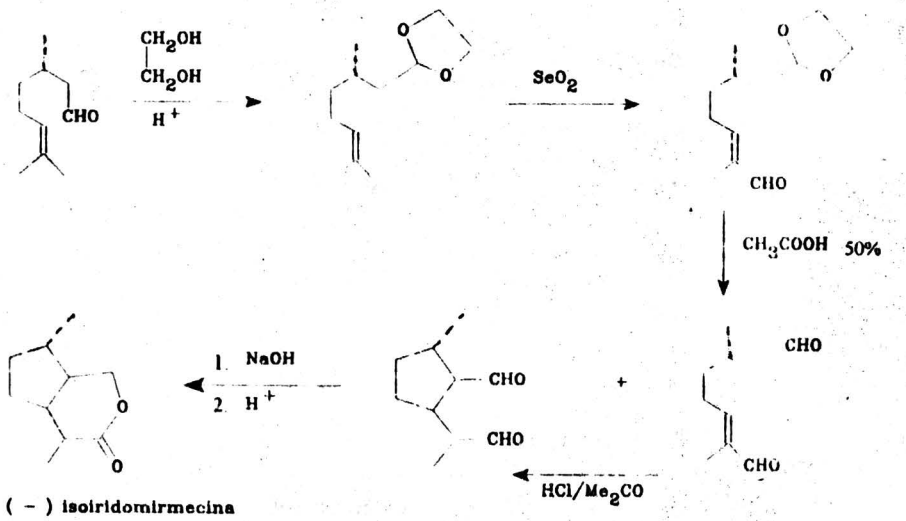
1,3-Dioxolani

https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

Grupa dioxolanică este foarte des folosită pentru protejarea aldehidelor și cetonelor, fiind stabilă la reacțiile duse în mediu neutru și alcalin, totuși dioxolanii derivați de la compuși carbonilici aromatici nu rezistă la reducere catalitică sau metale alcaline în NH_3 liq.

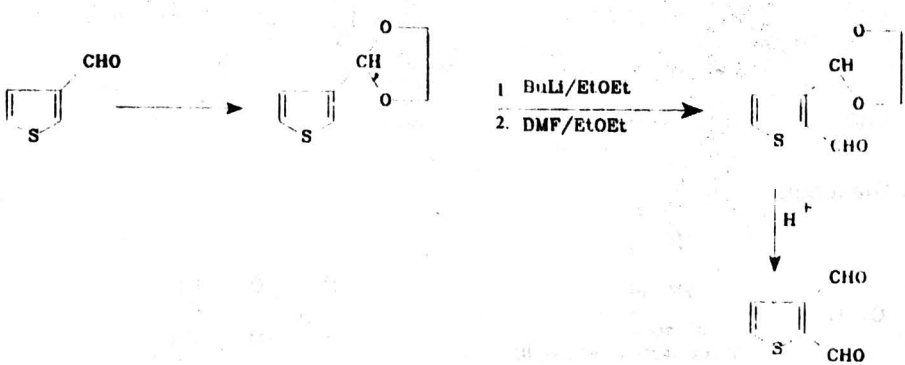
Ușurința formării dioxolanilor și altor acetali este, în general, următoarea: aldehide > cetone aciclice și ciclohexanone > ciclopentanone > cetone α,β-nesaturate > cetone α-mono și disubstituite >> cetone aromatice, însă uneori sub influența anumitor factori sterici sau/și electronici se pot observa și unele nepotriviri, datorită acestui fapt în compușii policarbonilici, în special în chimia steroidelor se poate forma selectiv un anumit dioxolan.

Prin intermediul dioxolanilor s-a realizat o sinteză biomimetică a iridodialului și isoiridomirmecinei:



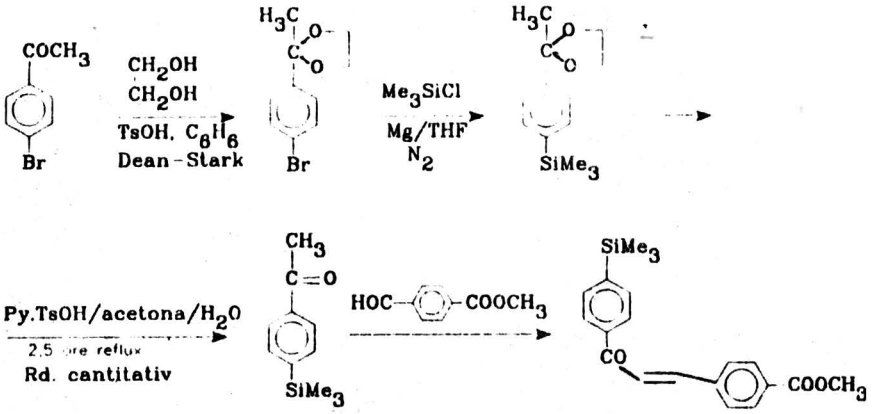
(–) isoiridomirmecina

Prepararea 2,3-diformiltiofenului din 3-formiltiofen:



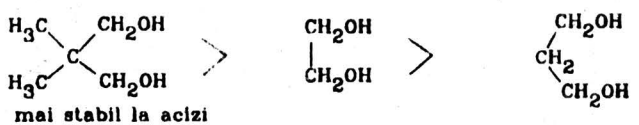
https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

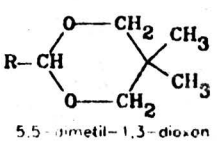
Pentru deprotejarea 1,3-dioxolanilor este utilizat uneori tosilatul de piridină:



Menționăm că deprotejarea cu HCl/MeOH sau $SiO_2 \cdot H_2O$ conduce la produși secundari (desililare).

În locul etilenglicolului se pot utiliza și alți alcandioli, ușurința formării:

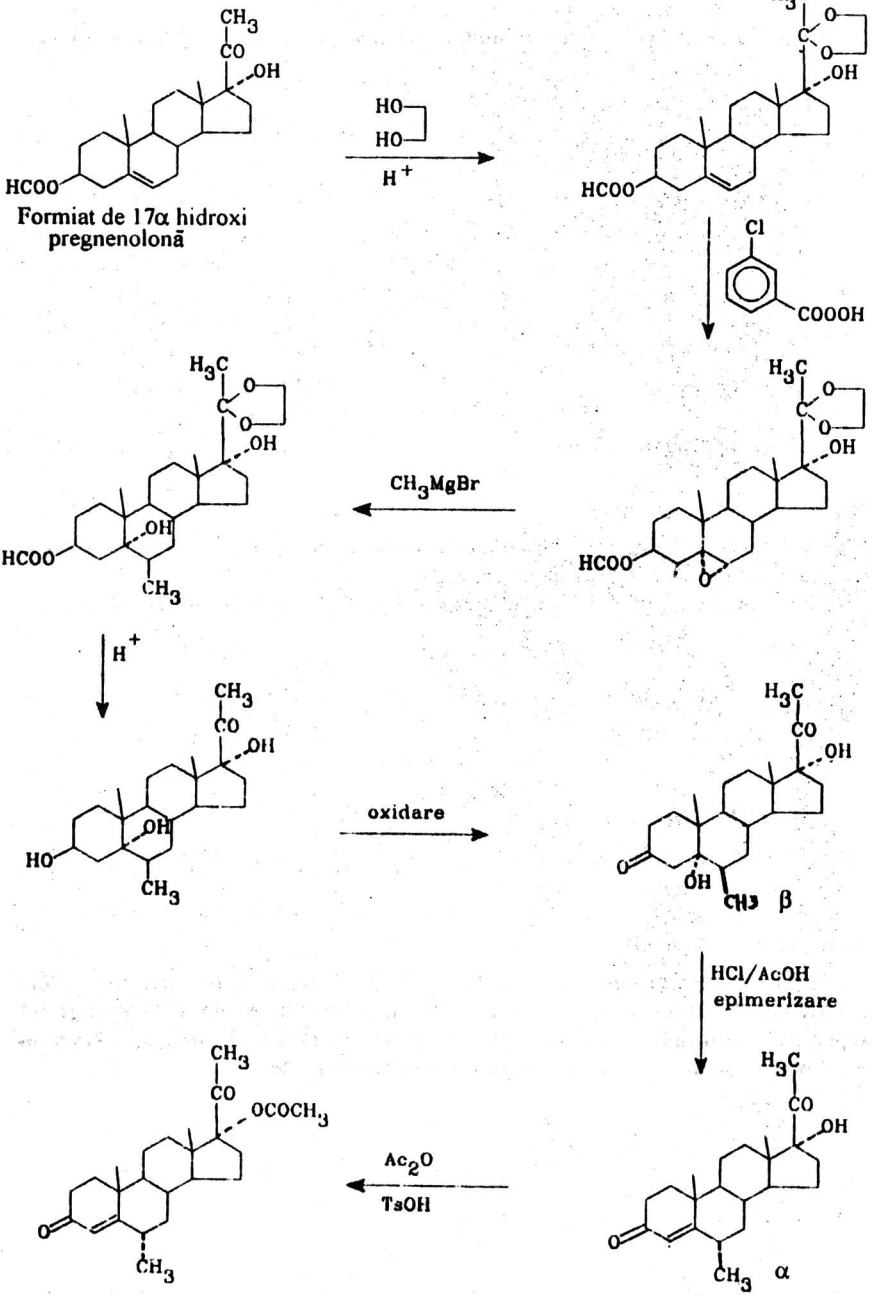




5,5-dimetil-1,3-dioxan

Medroxiprogesterona (acetatul de 6α metil-17α hidroxiprogesterona), având o activitate de 50-60 ori mai mare și durată lungă de acțiune (doze 10-40 mg) 2-4 săptămâni, utilizată în tulburări ginecologice: amenoree, dismenoree, sindrom menopauză, metroragii etc., se prepară pe următoarea cale:

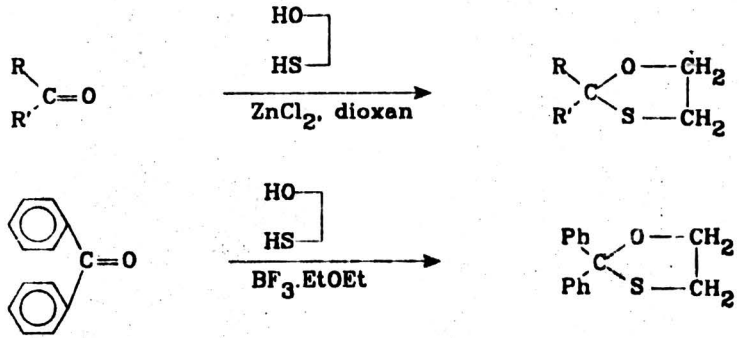
https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro



https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

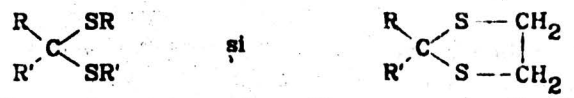
1,3-Oxatiolani

Se obţin tratând compusul carbonilic cu mercaptoetanol în prezenţă de $ZnCl_2$, Na_2SO_4 în dioxan sau prin îndepărtarea azeotropică a apei:



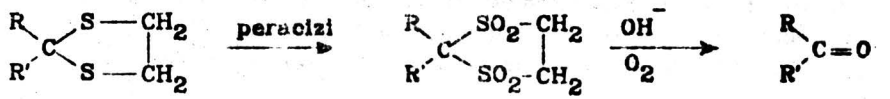
Deprotejarea se face cu acizi în dioxan sau alcooli.

Ditioacetali sau cetali



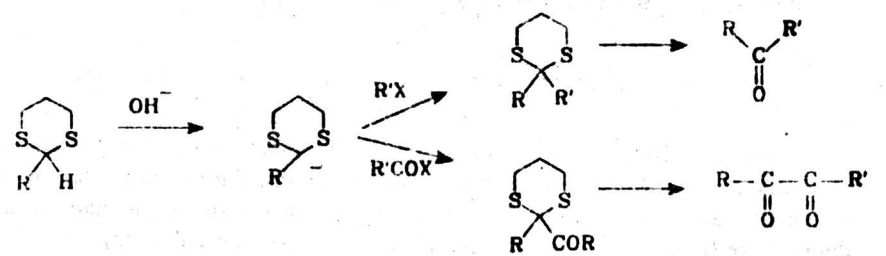
Pentru deprotejarea tiocetalilor se poate utiliza hidrazina, Na/NH_3 liq sau saruri de mercur în diferiţi solvenţi.

Ditiocetalii se pot deproteja oxidativ:



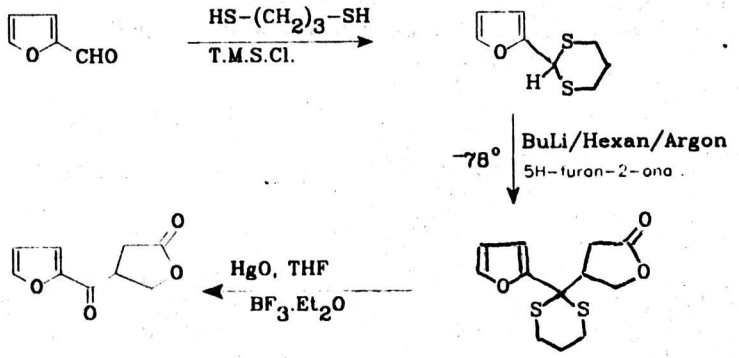
sau cu $Tl(NO_3)_3$ în metanol; uneori deprotejarea a fost făcută cu cloramină T în metanol, sau cu I_2 în DMSO la 90°C.

1,3-Ditianii şi 1,3-ditianii-2-substituiţi derivaţi din aldehide şi propan-1,3-ditioli se pot deprotona cu baze puternice, iar carbanionul rezultat poate reacţiona cu electrofili, obţinându-se cetone sau compuşi α-dicarbonilici:

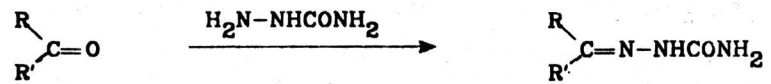


https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

De ex. în cazul formiltiofenului sau furfuralului:



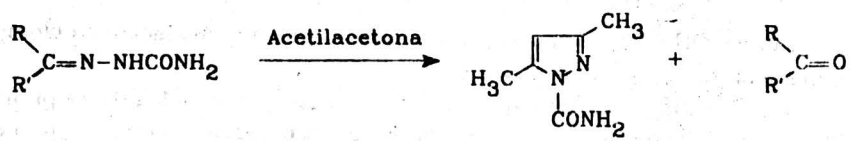
Protejarea grupei carbonil sub formă de semicarbazone



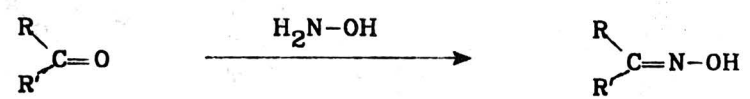
Semicarbazonele sunt stabile la $NaBH_4$, $LiAlH_4$ și oxidare Oppenauer sau la hidroliză alcalină (în acest caz esterii sunt scindați). În cazul zaharurilor, semicarbazonele oferă protejarea grupei aldehidice, în timpul acetilării hidroxililor din molecula acestora.

Regenerarea se poate face prin hidroliză în condiții acide (acid oxalic, acid sulfuric în dioxan, acid clorhidric în acid acetic, acid azotos), sau prin reacții de schimb cu alți compuși carbonilici, cum ar fi acidul piruvic.

Cu acetilacetona se obține 3,5-dimetil-pirazol-1-carboxamidă:



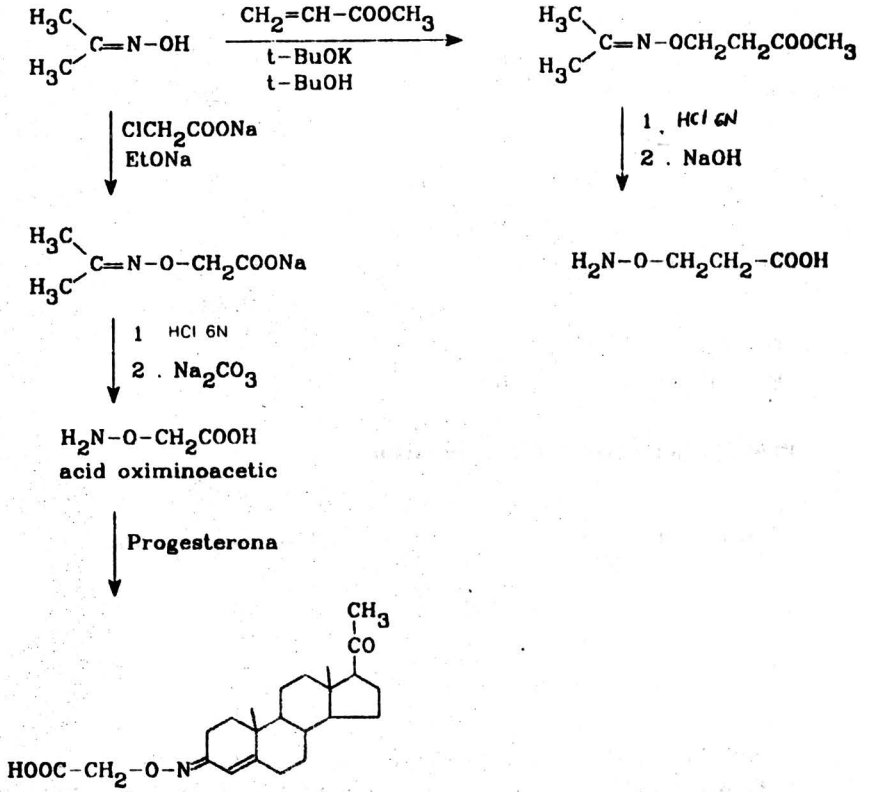
Protejarea grupei carbonil prin oximare



Oximele sunt, în general, compuși cristalini ușor de separat de alte componente necarbonilice însoțitoare. Scindarea oximelor se face mai dificil decât în cazul semicarbazonelor corespunzătoare, utilizându-se aceiași reactivi de deprotejare (acid oxalic, acid azotos, acid piruvic, acid levulic etc).

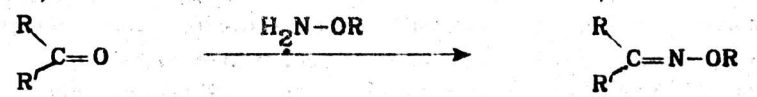
Acetonoxima poate servi la prepararea unor oximino-acizi utilizați la rândul lor pentru sinteza unor haptene steroidice.

https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro



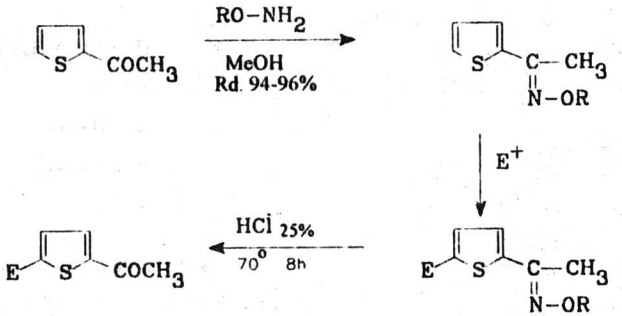
Protejarea prin oximine

Protejarea se realizează prin tratarea compușilor carbonilici cu derivați O-substituiți ai hidroxilaminei sau din oxime cu dialchilsulfați.



Metoda s-a aplicat la prepararea 2-acetil-tiofenului-5-substituit. Se știe că poziția 5 din tiofen este rezistentă la atacul electrofil (ex. prin acetilarea 2-acetiltiofenului se obține doar 6% 2,5-diacetiltiofen). Grupa α-alcoximinoetil permite substituirea ușoară la C-5 din molecula tiofenului (are efect electronodonor).

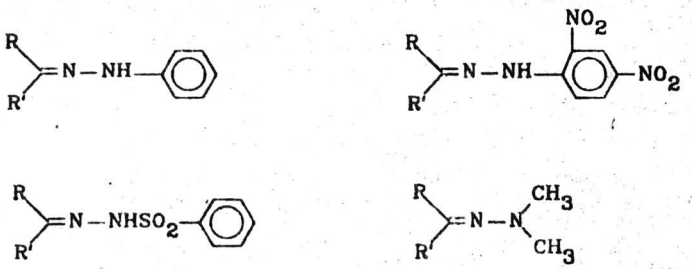
https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro



R = Me, Et, iPr, Bu

E = CH_3CO^+, NO_2^+, Cl^+, Br^+

Protejarea cu ajutorul hidrazonelor



Scindare cu $NaHSO_3$, acid α-cetoglutaric, $KHCO_3$ în etilenglicol.

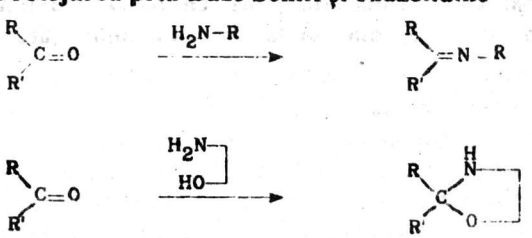
N-Dimetilhidrazonele se scindează în condiţii mai blânde şi neutre (ex. prin cuaternizare cu iodură de metil).

Sunt stabile la hidroliză alcalină, hidruri metalice (la 25°C), epoxidare.

Tosilhidrazonele, 2,4-dinitrofenilhidrazonele (dar şi oximele şi semicarbazonele) se pot deproteja prin "schimb la echilibru" ("equilibrium exchange") în prezenţa acetonei apoase şi Amberlyst 15 (răşină sulfonică puternic acidă) la 80 °C sau la temperatura camerei - cu randamente bune şi foarte bune.

Regenerarea aldehidelor şi cetonelor din oxime şi hidrazone se poate realiza şi cu permanganat de cetiltrimetilamoniu în soluţie de $CHCl_3$ sau CH_2Cl_2.

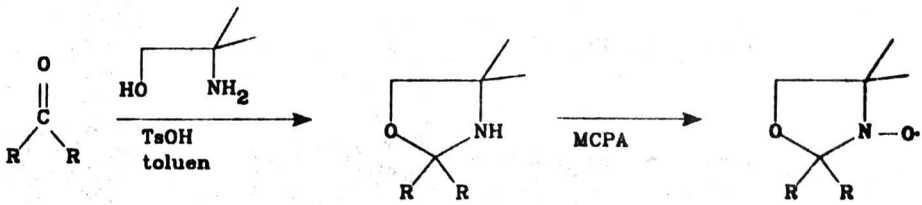
Protejarea prin Baze Schiff şi oxazolidine



Se deprotejează cu acizi.

https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

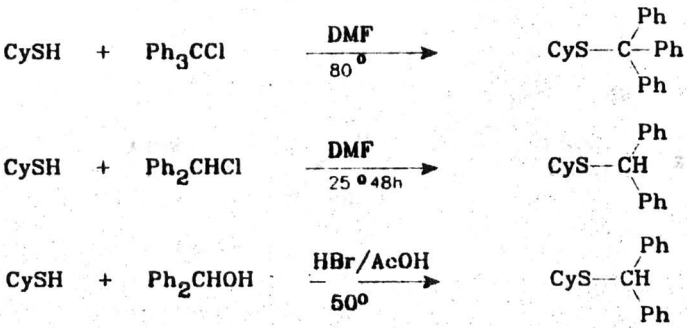
Condensarea unei cetone cu 2-amino-2-metil propanol duce la oxazolidina corespunzătoare, care prin oxidare cu acid m-clorperbenzoic se transformă într-un marker de spin, deoarece grupa $>N - O^{\bullet}$ posedă un electron neîmperecheat (ușor sesizabil în spectrul RES):



https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

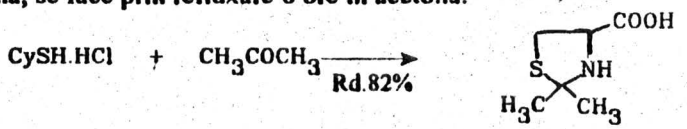
PROTEJAREA TIOALCOOLILOR R-SH

Protejarea funcțiunii SH din cisteină sau oligopeptide conținând cisteină, se poate face prin tritilare, difenilmetilare sau benzilare.



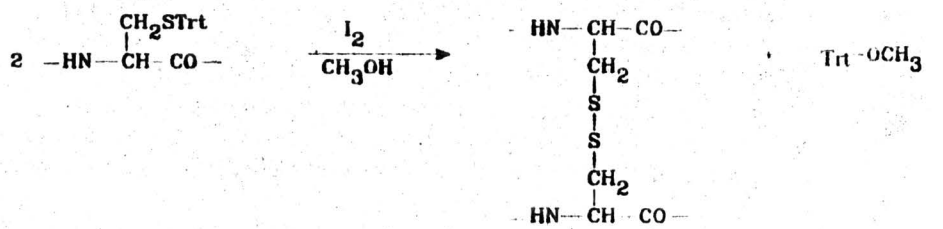
Deprotejarea se face cu Na/NH_3 liq, HF lichid sau refluxare cu CF_3COOH/C_6H_5OH.

O metoda interesantă de protejare concomitentă a grupelor SH și NH_2 din cisteină, se face prin refluxare 6 ore în acetonă.

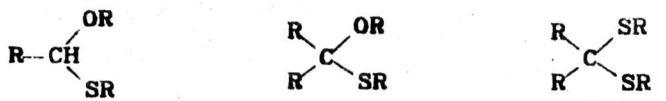


Deprotejarea se realizează cu acid clorhidric apos-metanolic la temperatura camerei timp de 3 zile.

O deprotejare oxidativă în cazul tritilderivaților se poate realiza cu iod în metanol:



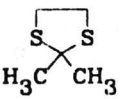
Protejarea grupei SH se poate face și sub formă de tiocetali, tiosemicetali sau tioacetali, mai rezistenți la hidroliză decât acetalii corespunzători. Deprotejarea se realizează în prezența sărurilor de mercur.

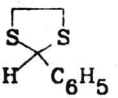


https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

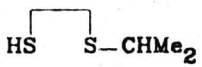
Protejarea ditiolilor

Ditiolii, la fel ca și diolii, se protejează ca S,S-metilen, S,S-izopropiliden și S,S-benziliden, derivați prin tratarea ditiolilor cu CH_2O, CH_3COCH_3 și C_6H_5CHO.

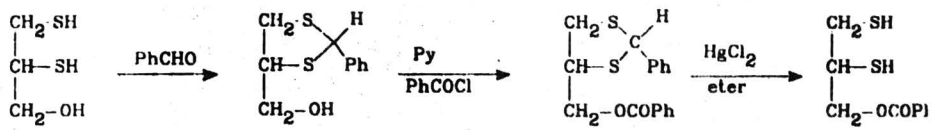




Deprotejarea se face cu Na/NH_3 liq. Această metodă aplicată la izopropiliden derivați duce la monotiol, deci deprotejarea este indicat să se facă cu clorură de Hg^{II}.

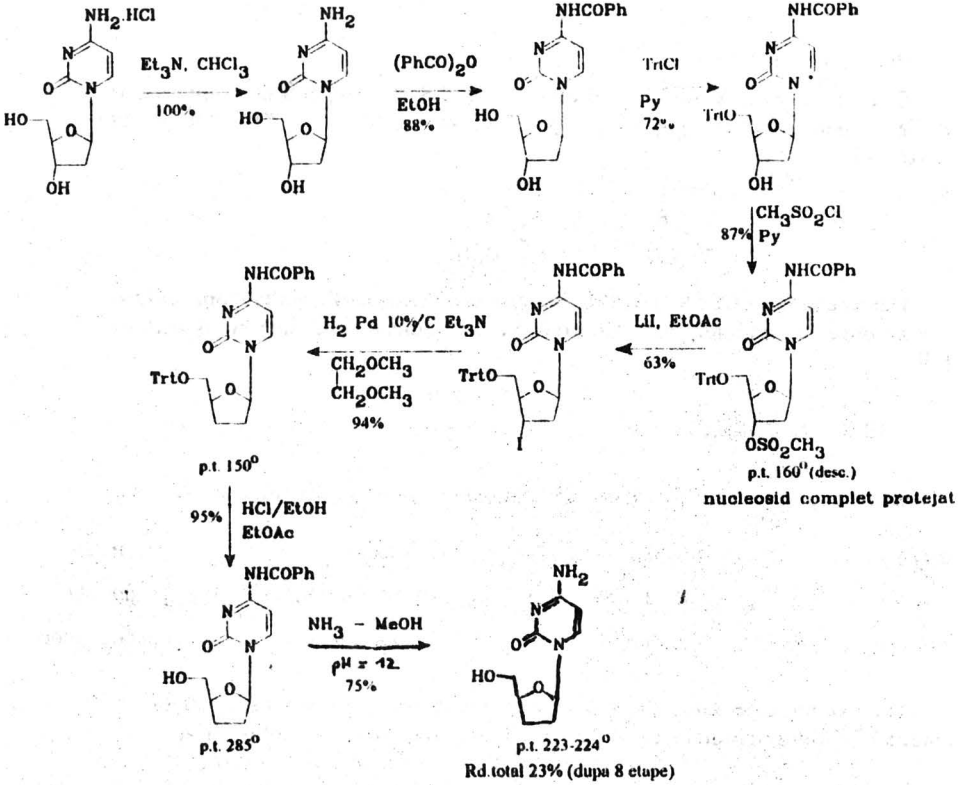


Dimercaptopropanolul se poate acila la oxigen în felul următor:



Un exemplu de utilizare a diferiților agenți de protejare este reliefat de sinteza 2',3'-hidroxicitidinei, prezentând activitate împotriva virusului SIDA:

https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro



https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

BIBLIOGRAFIE

1. Flavian Cuiban și Alfa-Xenia Lupea, Studiul structurii și sinteza peptidelor - Ed. Academiei București 1989

2. Ovidiu Maior, Compuși naturali și de semisinteză - Centrul de multiplicare I.P.B. București 1984

3. Patrick D. Bailey, An Introduction to Peptide Chemistry - John Wiley, Chichester, New York, Toronto 1992

4. Miklos Bodanszky, Peptide Chemistry. A Practical Textbook - Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1993

5. John F. W. McOmie, Protective Groups in Organic Chemistry - Plenum Press Londra, New York 1976

6. Miklos Bodanszky, Principle of Peptide Synthesis - Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1993

7. E. Wunsch (ed) Houben-Weyl. Metoden der organischen Chemie, vol. 15, Prts I and II, Thieme Verlag, Stuttgart 1974

8. S. Turner, The Design of Organic Syntheses Elsevier, Amsterdam - Oxford-New York 1976

9. A. A. Herșkovici, V. K. Kibirev, Sintez. peptidov. Reagentî i metodî. Izd. Nauk, Kiev1987

10. Ari Koskinen. Asymetric Synthesis of Natural Products - John Wiley Chichester, New York, Toronto 1993

11. Tse-Lok Ho, Enatioselective Synthesis - John Wiley, Chichester, New York, Toronto 1992

12. Theodora W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis - J. Wiley, New York, Chichester, Toronto, Singapore 1981

https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

CUPRINS

Pag

Generalităţi. Obiectivele urmărite la protejarea funcţiunilor organice. Condiţii cerute pentru o bună grupă protectoare 1

Metode de protejare a funcţiunii amino 13

Metode de protejare a funcţiunii carboxil 39

Protejarea şi deprotejarea în sinteza peptidelor 46

Protejarea şi deprotejarea funcţiunii hidroxil 56

Protejarea sistemelor glicolice 68

Metode de protejare şi deprotejare a tiolilor, tioeterilor şi a unor compuşi conţinând seleniu şi telur 72

Protejarea şi deprotejarea legăturii =C-H 75

Protejarea şi deprotejarea legăturilor C-C multiple 78

Protejarea şi deprotejarea compuşilor carbonilici 82

Protejarea tioalcoolilor 92

Bibliografie 95

VERIFICAT 2017

BIBLIOTECA CENTRALĂ UNIVERSITARĂ BUCUREŞTI

VERIFICAT 2007

https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

Tiparul s-a efectuat sub c-da nr. 131/1994
la Tipografia Editurii Universităţii Bucureşti

https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro

ISBN 973-9160-84-0

Lei 832

https://biblioteca-digitala.ro / https://unibuc.ro